# நீரிழிவும் மருத்துவமும்-ஓர் ஆய்வு



தமிழ்ப்பல்கலைக்கழகம்
தஞ்சாவூர்

# நீரிழிவும் மருத்துவமும்-ஓர் ஆய்வு

முனைவர் ஐ. சாதிக்
பேராசிரியர்
சித்த மருத்துவத்துறை
தமிழ்ப்பல்கலைக்கழகம்



தமிழ்ப்பல்கலைக்கழகம்
தஞ்சாவூர்

ISBN-81-7090-116-2

தமிழ்ப்பல்கலைக்கழக வெளியீடு: 97

திருவள்ளுவர் ஆண்டு 2020 புரட்டாசி—அக்டோபர் 1989.

நூல் : நீரிழிவும் மருத்துவமும்—ஓர் ஆய்வு

ஆசிரியர் : ஐ. சாதிக்

பதிப்பு : முதற்பதிப்பு

விலை : ரூ. 40-00

அச்சு : விநாயகா அச்சகம்,
பச்சையப்பன் பள்ளித் தெரு,
சிதம்பரம்.

# முன்னுரை

'நீரிழிவும் மருத்துவமும்' என்ற தலைப்பில் எனது கட்டுரை தமிழ்க்கலை (தமிழ் 3,4 1–17, 1985) யில் வெளியிடப்பட்டது. இக்கட்டுரையை வாசித்த பிறகு மாண்புமிகு முன்னாள் துணை வேந்தர் முதுமுனைவர் வ.அய். சுப்பிரமணியம் அவர்கள் இத் தலைப்பில் விரிவாக எழுதப் பணித்தார்கள். நீரிழிவு வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறுகளுடன் கூடிய இரத்தச் சர்க்கரை எழுச்சியுற் ஒரு சிக்கலான நோய்க் கூறாகும். இதன் தோற்றம் முற்றிலு மாக உணரப்படாவிட்டாலும் முக்கியமாகக் கணையச் சுரப்பில் இன்சுலின் வீழ்ச்சி, குளுக்ககான் அதிகரிப்பு ஆகியவற்றால் நீரிழிவு ஏற்படுகிறதென்று கூறப்படுகிறது. மேலும் இந்நோய் நரம்புத்தளர்ச்சி, தமனிகளில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம், கண் வில்லை பாதிப்பு, குண்டிக்காய் பாதிப்பு ஆகியவற்றை உண்டு பண்ணுகிறது. இந்நோய் தோராயமாக 1–5% மக்களைத் தாக்கு கிறது. இந்நோயினைப் பொதுவாக இரு வகையாகப் பிரித்துள் ளனர். இளமையில் தோன்றும் இன்சுலின் தேவைப்படும் முதல் வகை நீரிழிவென்றும் முதிர்ச்சி அடைந்த எடை மிகுத்தவர் களிடம் தோன்றும் இன்சுலின் தேவையற்ற இரண்டாம் வகை நீரிழிவென்றும் பாகுபடுத்தப்பட்டுள்ளது. முதல்வகை நீரிழிவு கடுமையானது. இந்நோய் கீடோ அமில நிலைக்கு வழி நடத் தும். இந்நோயின் கடுமையினைக் குறைக்க இன்சுலின் கொண்ட மருத்துவம் அளிக்கவேண்டும். இரண்டாம் வகை நீரிழிவு அபாயமற்றது. கீடோ அமில நிலையினைத் தோற்று விக்காது. இதனை உணவு, உடற்பயிற்சி கொண்டு கட்டுப் படுத்த முடியும். வாய்வழி மருந்துகளும் பயனுள்ளதாக அமைந்துள்ளன.

இந்நோயின் தோற்றம், குறிகுணங்கள், இதனைக் கட்டுப் படுத்தக்கூடிய மருந்துகள் (மூலிகைகள், பற்பங்கள், செந்தூரங் கள்) பற்றிப் பழமையான சித்த மருத்துவம் மற்றும் ஆயுர்வேத நூல்களில் கூறப்பட்டுள்ளன. இத்தகவல்கள் இந்நூலில் சேர்க் கப்பட்டுள்ளன. இந்நோய் பற்றியும் இந்நோயின் காலஞ்சார்ந்த

விளைவுகள் பற்றியும் மிக ஆழமாக உலகிலுள்ள பல்வேறு ஆய்வுக்கூடங்கள் மற்றும் மருத்துவமனைகளில் ஆராயப்பட்டுள்ளன. இவ்வாய்வுகளிலிருந்து கிடைக்கப்பெற்ற தகவல்கள் பல ஆய்வுக்கட்டுரைகளாகவும் புத்தகங்களாகவும் வெளியிடப்பட்டுள்ளன. கூடிய வரை இத்தகவல்கள் திரட்டப்பட்டு இப் புத்தகத்தில் சேர்க்கப்பெற்றுள்ளன. செய்திக் கூறுகள் ஆய்வுகளின் அடிப்படையில் விவாதிக்கப் பெற்றுள்ளன.

நீரிழிவுக்கு மருந்துகள் கண்டுபிடிக்கும் முயற்சி, சித்த, ஆயுர்வேத மருத்துவமும் தோன்றிய நாளிலிருந்தே எடுக்கப்பட்டுள்ளது. பல மூலிகைகள் இந்நோய்க்கு மருந்துகளாகச் சித்த, ஆயுர்வேத மருத்துவ நூல்களில் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன. மூலிகை மருந்துகளில் அறிவியல் அடிப்படையில் எடுத்துக் கொண்ட ஆய்வு முயற்சிகளும் பெறப்பட்ட முடிவுகளும் இந்நூலின் இறுதிப் பகுதியில் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன. நவீன மருத்துவத்தில் இன்சுலின், சல்பனைல் யூரியாக்கள், பைகுவனைடுகள் ஆகியன நீரிழிவு மருந்துகளாகப் பயன்படுத்தப்பட்டு வருகின்றன. இத்துறையில் வளர்ந்துள்ள ஆய்வு முன்னேற்றங்களும் விளக்கப் பெற்றுள்ளன. நீரிழிவுத் துறையில் ஈடுபட்டுள்ள ஆய்வாளர்களுக்கும் மருத்துவர்களுக்கும் மருத்துவ மாணவர்களுக்கும் இந்நூல் பெரிதும் பயன்படுமென்று நம்பப்படுகிறது.

இந்நூலை எழுத ஊக்குவித்த மாண்புமிகு முன்னாள் துணைவேந்தர் முதுமுனைவர் வ. அய். சுப்பிரமணியம் அவர்களுக்கு என் நன்றியுரித்தாகுக. ஆய்வுப்பணிக்கு ஆக்கம் அளித்து செம்மையுறுத்தும் மாண்புமிகு துணைவேந்தர் முனைவர் க. அகத்தியலிங்கம் அவர்களுக்கு என்றும் நான் கடப்பாடுடையேன்.

இந்நூலாக்கத்தில் படித்திருத்தம் செய்த முனைவர் ம. செகதீசன், உதவிகள் பல புரிந்த என் மாணவர்கள் திரு. வீ. இளங்கோ, திரு. பொ. சுரேந்திரகுமார், முனைவர் திருமதி எஸ் ஹஸீனாபேகம், செல்வி. வே. தேன்மொழி, முனைவர் திருமதி த. சந்திரா ஆகியவர்களுக்கு என் நன்றி

உரித்தாகுக. தமிழ்ப் பிழை திருத்தம் செய்த திரு. நா. அரங்கராசன் அவர்களுக்கும் பிழையின்றித் தட்டச்சு செய்த உதவியாளர் திருமதி வே. கலைச்செல்வி அவர்களுக்கும் என் நன்றியைத் தெரிவித்துக் கொள்கிறேன். இந்நூலைப் பதிப்பிக்க உதவிய தமிழ்ப்பல்கலைக் கழகப் பதிப்புத்துறை முன்னாள் துணை இயக்குநர் திரு. கோவை. இளஞ்சேரன் அவர்களுக்கும் இந்நாள் உதவி இயக்குநர் திரு. ஜே. ஆர். ஜெயச்சந்திரன் அவர்களுக்கும் என் நன்றி உரித்தாகுக. இந்நூலைப் பதிப்பித்திட உதவிபுரிந்த தமிழ்ப்பல்கலைக்கழகத்திற்கும் என் மனமார்ந்த நன்றியைத் தெரிவிக்கிறேன்.

இப்புத்தகத்தில் பிழைகளிருப்பின் அது என்னைச் சார்ந்ததே பொறுத்தருள வேண்டுகிறேன்.

பேராசிரியர் ஐ. சாதிக்,
சித்த மருத்துவத்துறை,
தமிழ்ப்பல்கலைக்கழகம்,

தஞ்சாவூர்.
12—9—86

# பொருளடக்கம்

# நீரிழிவும் மருத்துவமும் - ஓர் ஆய்வு

# Diabetes mellitus and Therapeutics - A study

## 1. நீரிழிவு

**நீரிழிவு பற்றிய வரையறை - சித்த, ஆயுர்வேத நவீன மருத்துவங்களில் கூறப்பட்டுள்ள குறிகுணங்கள் — இதன் வகைகள் — உலகில் நீரிழிவு நிகழ்வுகள்**

நீரிழிவு என்பது கார்போஹைட்ரேட் (மாவுச்சத்துக்கள்) மற்றும் கொழுப்பு வளர் சிதை மாற்றங்களில் இயல்புநிலை மாறி இரத்தச்சர்க்கரை மிகுந்து, சிறுநீரில் சர்க்கரை வெளியேறும் தன்மையுடையது. இந்நோயானது 2500 ஆண்டுகளுக்கு முன்பே தோன்றியுள்ளது என்பதற்குச் சித்த ஆயுர்வேத மருத்துவ ஏடுகளில் குறிப்புகள் உள்ளன. கி.பி. இரண்டாவது நூற்றாண்டில் அரட்டஸ் மற்றும் கப்படோசியன் என்பவர்கள் நீரிழிவு நோயில் அதிமூத்திரத்தைக் குறிப்பிட டயபடிஸ் (Diabetes means Siphon or running through) என்ற சொல்லினை அறிமுகம் செய்தனர். டயபடிஸ் மெல்லிடஸ் என்ற சொல்லானது இனிப்புச் சிறுநீர் அதிஇழப்பு என்பதனைக் குறிக்கும். நீரிழிவு நோய்க்கு மதுமேகம், இனிப்பு நீர், சர்க்கரை வியாதி என்ற வேறு பெயர்களும் உள்ளன.

### தோற்றம்

நவீன மருத்துவத்தில் இன்சுலின் பற்றாக்குறை மற்றும் இன்சுலின் செயல்திறன் வீழ்ச்சி[1] நீரிழிவு தோற்றுவிக்கும் காரணிகளாகக் கூறப்படுகின்றன. அதிக உணவு உட்கொள்ளும் உடல் பருமனானவர்களிடம் இந்நோய் தோன்றுகிறது. ஆகவே, அதிக உடல் எடை நீரிழிவின் காரணியாகவும் சொல்லப்படுகிறது.[2]

### நீரிழிவு வகைகள்

அமெரிக்க தேசிய நல்வாழ்வுத்துறையின் நீரிழிவு பற்றிய செய்திகள் திரட்டுக்குழு, உலகச் சுகாதார நிறுவன ஒப்புதலுடன் நீரிழிவு நோயினை இருவகைகளாகப் பிரித்துள்ளது[3,4] அவையாவன.

1. இன்சுலின் தேவையான வகை
2. இன்சுலின் தேவையற்ற வகை

அண்மைக் காலங்களிலும்[5] முன்னாளிலும் வகைப்படுத்தப் பட்டுள்ள நீரிழிவு வகைகளை அட்டவணை 1-இல் காணலாம்.

## சித்த மருத்துவத்தில் கூறப்பட்டவை:

### நோய்வரும் வழி

'கன்னி மயக்கத்தால் கண்டிடும் மேகமே' என நாடி நூலும் 'கிரந்திப்புண் இரணமேகக் கச்சக னென்னுந் துன்மார்க்கன் அருந்ததியென்னும் பாஞ்சாலி யன்னையைக் கண்ணுற்றானே' என்று மருத்துவ பாரதமும் கூறியதால் நீரிழிவு நோய் அளவு கடந்த கலவியால் மேகத்தைத் தொடரச் செய்து வரும் நோய் எனக் கொள்ளலாமென்று சித்த மருத்துவ நூல் கூறுகிறது[6] மேலும் மிகு உணவு, சோம்பித் திரிதல், மனக்கலக்கம், அதிகப் பருமன், பொருள்களின் மீது மிகு இச்சை, இவற்றாலும் தாய் தந்தை வழியாலும் இந்நோய் வரக்கூடும். ஈதன்றி நெய், பால், இறைச்சி மிக்க சுவையுள்ள மீன்கள், இனிப்புச்சுவையுள்ள உணவுகள் போன்றவை இந்நோய் தோன்றுதற்கு வழிவகுக்கின்றன எனச் சித்த மருத்துவநூல் கூறுகிறது[6].

### நீரிழிவில் தோன்றும் குறிகுணங்கள்

சிறுநீர் மிகுந்த அளவில் இறங்கும். நிறம் தண்ணீரைப் போல் தோன்றும். எடை கனத்தும் மணம் தேன் போலும் காணப்படும். உடல் எடை குறையும். நாவரட்சி மிகுந்த நீர் வேட்கையும் மிகு பசியும் உண்டாகும். நெய், பால் போன்ற

ஊட்டம் தரும் பொருள்களை உண்டாலும் உடல் வலுப்பெறாது. பெரும்பாலும் முதுமையில் வரும். இளமையிலும் நடு வயதிலும் உண்டாகலாம். சர்க்கரை நீருடன் வெளியாகி உடல் இளைக்கும். மயக்கம், தலைசுற்றல், களைத்து வீழ்தல், தன் சுரணையில்லாமல் படுத்திருத்தல், மூச்சு, வியர்வை இவை தேன் மணம் வீசும். கண்பார்வை மங்கல் அல்லது கண் திரையுண்டாதல் ஆகிய குணங்களைக் கொண்டு அதிகமாக வெளியான சிறுநீர் நாளுக்கு நாள் அளவு குறைந்து நீர்க்கட்டை உண்டாக்கும். இருமல், இரைப்பு, தமரக வாயு, நரம்புத் தளர்ச்சி அல்லது பசியின்மை, செரியாமை, ஓக்காளம், வாந்தி ஏற்படுத்திக் கொல்லும்.[6]

## ஆயுர்வேதத்தில் கூறப்பட்டுள்ள நீரிழிவு நோயின் அறிகுறிகள்[7]

1. தலைமயிர் சடைவிழுதல் 2. வாயில் தித்திப்பு 3. கால், கைகள் மரத்தல், எரிவு 4. வாய், அண்ணம், தொண்டை உலர்ந்து போதல் 5. நீர்வேட்கை 6. சோம்பல் 7. உடம்பில் அழுக்கு 8. உடம்பிலுள்ள இடுக்குகளில் பூச்சி போன்ற அழுக்கு 9. தேகம் பூராவும் எரிவு 10. அங்கங்கள் மரத்தல் 11. உடம்பிலும் சிறுநீரிலும் எறும்பு வண்டு முதலியவை மொய்த்தல். 12. சிறுநீரில் பலவித மாற்றங்கள் 13. உடம்பில் நாற்றம் 14. தூக்கம் 15. ஓய்ச்சல் 16. அதிகமாக வியர்த்தல் 17. உடம்பு கனத்தல் 18. மயிர், நகம், இவை சீக்கிரம் வளர்தல் 19. குளிர்ச்சியில் அதிகப்பற்று.

## நவீன மருத்துவத்தில் கூறப்பட்டுள்ள நீரிழிவு நோயின் குறிகுணங்கள்[8]

நவீன மருத்துவத்திலும் சித்த மருத்துவத்தில் நீரிழிவு நோய்க்கு கூறப்பட்ட குறிகுணங்களே கூறப்பட்டுள்ளன. இம் மருத்துவப்படி குருதியில் இயல்பான சர்க்கரை அளவு 80-120 மி.கி. 100 மி.லிட். இரத்தம் ஆகும். இரத்தத்தின் கழிவுப்பொருள்கள் சிறுநீரகம் வழியாக வெளியேற்றப்படுகிறது. சிறுநீரகத்திற்கு இரத்தம் செல்லும் போது நெப்ரான் வடிகளால் கழிவுகள் பிரித்தெடுக்கப்பட்டு மூத்திரத்தில் வெளியேற்றப்படுகின்றன. மற்றக் கழிவுகளுடன் சர்க்கரை நெப்ரான்களின் உட்பகுதியில்

சுழற்சி செய்யும்போது சர்க்கரையானது மீண்டும் உறிஞ்சப்பட்டு இரத்தத்தில் சேர்க்கப்படுகின்றது. சிறுநீரக சர்க்கரை மீண்டும் உறிஞ்சும் திறன் 150–180 மி. கி/100 மி.லி. இரத்தம், ஆகவே இயல்பான நிலையில் சிறுநீர் உண்டாகும் போது சர்க்கரை, சிறுநீரக உறுப்புகளால் மீண்டும் உறிஞ்சப்பட்டு சர்க்கரையானது சிறுநீரில் தோன்றுவதில்லை. நீரிழிவு நோயில் இரத்தத்தின் சர்க்கரை அளவு கூடுதலாகின்றது. இரத்தச் சர்க்கரை அளவானது சிறுநீரகச் சர்க்கரை மீண்டும் உறிஞ்சும் திறனை விடக் (Renal threshhold) கூடுதலாகும்போது சர்க்கரை சிறுநீருடன் வெளியேறுகிறது. சர்க்கரை சிறுநீரில் வெளியேறும் போது சவ்வூடு பரவு முறையில் அதிக நீரை இழுத்து அதிகமான சிறுநீரை உண்டுபண்ணுகிறது. இதனால் உடல்நீர் வற்றி அதிகத் தாகம் ஏற்படுகிறது. சர்க்கரை வெளியேறுவதால் உடலுக்குத் தேவையான எரிசக்தி (1 கிராம் குளுகோசு-4 கி. கலரி எரிசக்தி) இழக்கப்படுகிறது. இத்துடன் உலோக அயனிகளான சோடியம், பொட்டாசியம் போன்றவை சிறுநீருடன் அதிகமாக வெளியாகின்றன. நீரும் உப்பும் அதிக அளவில் இழக்கும்போது ஓக்காளம், வாந்தி ஏற்படுகிறது. இதனால் உடம்பின் நீர் இழப்பு தீவிரமடைகிறது. இதன் விளைவாக இரத்தத்தின் திடத்தன்மை அதிகரித்து இரத்த அளவு குறைகிறது (Hemo concentration) இது இரத்த ஓட்டத் தடையினையும் இரத்த அழுத்தக் குறைவையும் ஏற்படுத்துவதுடன் சிறுநீரக இரத்த ஓட்டத்தையும் குறைக்கிறது. இதனால் சிறுநீர் உண்டாவது நின்று மயக்கம் உண்டாகி நினைவிழந்து இறப்பு ஏற்படுகிறது.

வயதான, பருத்த வகை நீரிழிவு நோயாளிகள் மிதமான குறிகுணங்களைக் கொண்டுள்ளார்கள். இந்நோய் இரகசியமாக ஊடுருவல் செய்கிறது. ஒரு குறிப்பிட்ட கோளாறுடன் வெளித் தெரிகிறது. இந்நோய் கீடோ அமில அபாய நிலைக்கு உட்படுத்துவதில்லை. இதனைக் கட்டுப்படுத்த இன்சுலின் தேவையில்லை. முதல் வகை நீரிழிவு மெலிந்த இளமையானவர்களில் குறிப்பிட்ட காலத்தில் நீரிழிவுக்குரிய அப்பட்டமான குறிகுணங்களுடன் தோன்றுகிறது. இதில் கீடோ அமில அபாயநிலை உண்டாகிறது.

நீரிழிவுக்குரிய குறிகுணங்களான அதிதாகம், அதி சிறுநீர் கழிதல், உடல் எடை இழப்பு போன்றவை சிறுபான்மையான நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் தோன்றுகின்றன. இக்குறிகுணங்கள் நீரிழிவாளரில் 1/3 பகுதியினரிடம் காணப்படுகின்றன. சக்தி யின்மை, தசை அசதி, மிதமான தாகம், மிதமான எடை குறைவு, இரத்தத்தில் அதிசர்க்கரை ஆகியவை மீதமுள்ள 2/3 நீரிழிவாளரிடம் காணப்படுகின்றன. உடல் நீர் குறைவதால் ஏற்படும் மல இறுக்கம் சில சமயங்களில் நீரிழிவாளரிடம் தோன்றுகிறது. பசி அதிகரிப்பது இந்நோயாளிகளிடம் வழக்க மாக இல்லை. எடை குறைவுடன் கூடிய நீரிழிவு கடுமையான நீரிழிவு நோயினைக் குறிக்கலாம். பெண்களின் சிறுநீர் உறுப்பில் அரிப்பு அல்லது பெண் உறுப்பில் அழற்சி, பெண்களுக்கு ஏற் படும் நீரிழிவில் தோன்றுகிறது. ஆண்கள் நீரிழிவில் சிறுநீர் கழித்த பிறகு ஆடையில் படுகிற ஒரு சொட்டு மூத்திரம் உலரும் போது ஒரு வெள்ளைப்படிவினைத் தோற்றுவிக்கும். ஆண்குறி அழற்சியும் நீரிழிவில் இயல்பானது. ஆண்களில் சிலர் இந்நோயி னால் ஆண்தன்மை இழப்பினையும் தெரிவிக்கிறார்கள். நீரிழிவின் காரணமாக இரவில் சிறுநீர் அடிக்கடி கழிப்பதைப் புரோஸ் டிரேட் அழற்சி எனத் தவறுதலாகக் கணிக்கிறார்கள்.

ஒருசில நோயாளிகள் நீரிழிவு குறிகுணங்களைப் பெற்றிருப் பதில்லை. ஆயுள் காப்பீடு செய்யும்போது அல்லது மற்றச் சூழல் களில் இவர்களின சிறுநீர் சர்க்கரைக்காகச் சோதனையிடும் போது தற்செயலாக நீரிழிவு நிகழ்வு தெரியவருகிறது. அனேக மாக 1/5 பங்கு நீரிழிவு நோயாளிகள் சிக்கலுடன் கூடிய குறி குணங்களைப் பெற்றுள்ளார்கள். இவர்களுள் மிகச் சிலர் நீரிழிவு மயக்க நிலையிலும், மற்ற சிலர் கடுமையான நரம்புக் கோளாறு களுடனும் முதன்முறையாக மருத்துவரின் கவனத்துக்குக் கொண்டுவரப்படுகிறார்கள்.

கண்மருத்துவர் நோயாளிகளில் திடீரென்று தோன்றிய கிட்டப்பார்வை, கண்களில் தோன்றும் இரத்தக் குழாய்கள், சிறுபை போன்றவை, விழித்திரை நோய்கள் ஆகியவற்றைச் சோதிக்கும்போது நீரிழிவு நிகழ்வு தெரியவருகிறது. மகப்பேறு மருத்துவர் பெண்குறி நோய்களைக் கணிக்கும்போதும் நீரிழி

வினைக் கணிக்க வாய்ப்புள்ளது. மற்ற நோய்களின் கணிப்பின் போதும் சிறுநீர்ச் சோதனையில் நீரிழிவு தெரியவருகிறது.

மிதமான நீரிழிவில் உடல் பரிசோதனையின்போது மாற்றங்கள் தெரிவதில்லை. ஆனால், கடுமையான நீரிழிவில் உடல் இளைப்பும், நாக்கு உலர்ந்த மேற்பூச்சும் தோன்றும். வலியில்லாத கல்லீரல் பெருக்கம் கீடோ அமில நிலையில்லாதிருந்தாலும் காணப்படும். நீரிழிவு நோயாளிகள் சிகிச்சை பெற மருத்துவ மனைக்கு வருமுன் நோயின் சிக்கலினைப் பெற்றிருக்கிறார்கள். ஆகவே விழிக்கண்ணாடியின் ஒளிபுகா நிலை, விழித்திரையின் நோய், கொழுப்பினால் தோலில் ஏற்படும் மஞ்சளான முடிச்சுகள் (xanthomata) தோலின் அழற்சி வெடிப்புகள், தோலின் சிதைவுற்ற பகுதிகள், வெளி நரம்புக் கோளாறுகள், இரத்த ஓட்டப் பற்றாக்குறை போன்றவற்றையும் சிறுநீர் சர்க்கரை, கீடோ அமிலம், ஆல்புமின் ஆகியவற்றையும் நீரிழிவினைக் கணிக்க, சோதனையிட வேண்டும், படரும் புற்று மற்றும் காச நுண்மத்தினால் ஏற்படும் அழுகல் நிலை போன்றவற்றால் ஏற்பட்டுள்ள நீரிழிவின் தீவிரத்தைக் கணிக்க 'நெஞ்சு எக்ஸ்ரே' உதவும்.

**நீரிழிவு நோய் நிகழ்வின் உலக அளவு புள்ளிவிவரம்**

உலக மக்கள் தொகையானது 425 கோடிகளாகும். இதில் ஆசியாவிலும், ஆப்பிரிக்காவிலும் வாழும்மக்கள் தொகை, உலகில் வாழும் மக்களில் 68.2% (293 கோடி) ஆகும்.[9] உலகில் 15 கோடி மக்கள் நீரிழிவு நோயினால் துன்புறுகின்றனர்.[10]

**இந்தியாவில் நீரிழிவு:**

இந்தியா, சீனாவைப் போன்று மக்கள் தொகை அடர்த்தியாக உள்ள பரந்த நாடு இந்திய மருத்துவ ஆய்வுக்கழகம் 1972 முதல் 1975 வரை இந்தியாவின் பல பகுதிகளில் நீரிழிவு நோயின் தாக்கத்தைப் பற்றிய களஆய்வு மேற்கொண்டு விவரம் சேகரித்தது. இந்தியாவில் நீரிழிவு 1.8 % மக்கள் தொகையில் காணப்படுகிறது.[11] பெண்களை (1.4%) விட ஆண்களில் (2.3%) நீரிழிவு அதிகமாகக் காணப்படுகிறது. மேலும் இந்நோயானது கிராமப்பகுதிகளை (1.5%) விட நகரப்பகுதிகளில் (2.5%) அதிகமாகக் காணப்படுகிறது

இந்நோய் அசைவ உணவுப் பழக்கமுள்ள மக்களைவிட, இரு மடங்கு சைவ உணவுப் பழக்கமுள்ளவரிடம் அதிகமாகத் தோன்று கிறது. நீரிழிவு உண்டாவதற்கு சமூக பொருளாதார நிலைக்கும் உணவு கலோரி உட்கொள்ளுவதற்கும் உடல் எடைக்கும் இந்தியர்களில் தொடர்பு காணமுடியவில்லை.[11] மேலும் இந்தியாவில் ஒரு நகரத்திற்கும், மற்றொரு நகரத்திற்கும் நீரிழிவு நிகழ்வில் வேற்றுமைகள் உள்ளன. அகமதாபாத் நகரில் வாழும் மக்களின் 3.7% மக்களிலும், புதுதில்லி நகரில் 0.9% மக்களிலும் இந்நோய் காணப்படுகிறது.[11] ஒரிசா மாநிலத்தின் ஆதிவாசி மக்களில் இந்நோய் மிகக் குறைந்த அளவில் (0.9%) காணப் படுகிறது.

**அயல்நாடுகளில் வாழும் இந்தியர்களில் நீரிழிவின் தாக்கம்**

பல இனத்தார்கள் வாழும் சிங்கப்பூரில் இந்திய வம்சா வழியினரிடம் இந்நோய் அதிக அளவில் (6.07%) காணப் படுகின்றது. இந்நாட்டில் வாழும் மலேயா மக்களில் 27 விழுக் காடும், சீன மக்களில் 1.66 விழுக்காடும் நீரிழிவு காணப்படுகிறது. நீரிழிவு நோயினை ஆண்களிடம் கணக்கிடும்போது இவ்வேறு பாடு அதிகமாவதைக் காணலாம். இந்திய ஆண்களிடம் 8.12% உம், மலேயா ஆண்களிடம் 2.7% உம், சீனர்களிடம் 1.66% உம் இந்நோய்களின் தாக்கம் காணப்படுகிறது.[12,13] இந்நாட்டில் வாழும் 12 7% இந்திய நீரிழிவுக்காரர்களில் குடும்ப நீரிழிவுப் பின்னணி உள்ளது. மலேயா நீரிழிவுக் காரர்களிடம் 10.9% உம், சீன நீரிழிவுக் காரர்களிடம் 0 5% உம் இப்பின்னணி நிலவுகிறது. இந்திய நீரிழிவுக் காரர்களில் 35.7% உம் மலேயா, சீன நீரிழிவுக்காரர்களில் முறையே 67.4% 41.6% உம் அதிக எடை கொண்டவர்களாக இருக்கிறார்கள்.

மலேயாவில் வாழும் இந்தியர்களில் நீரிழிவு நோய் அதிக மாகவும், சீனர்களிடம் மிகக் குறைவாகவும் காணப்படுகிறது[14,15] தென் ஆப்பிரிக்காவில் வாழும் இந்தியர்களிடம் இந்நோய் அதிகமாகக் காணப்படுகிறது (8.12%). ஆனால் இந்நாட்டு வெள்ளையர்களிடம் மிகக் குறைவாகத் தோன்றுகிறது (3 2%)[16]. 55 வயதுக்கு மேற்பட்ட இந்தியப் பெண்களிடம் இந்நோய்

மிக அதிகமாகக் காணப்படுகிறது (60%).[17] இந்நாட்டில் வாழும் பருத்த இந்தியர்கள் ஒல்லியான இந்தியர்களைவிட பத்து மடங்கு நீரிழிவு நோயினைத் தழுவ வாய்ப்புகளைப் பெற்றுள்ளனர் அதிகப் பருமன் கொண்ட இனங்களான பாண்டுக்களும், வெள்ளையர்களும் நீரிழிவு நோய்த் தாக்குதலுக்கு மிகக் குறைவாக ஆளாகிறார்கள். தென் ஆப்பிரிக்காவில் வாழும் சிறுபான்மை இனத்தவர்களான தமிழர்கள் (25 வயதுக்கு மேற்பட்டவர்கள்) 37% நீரிழிவினால் துன்புறுகின்றனர்.[18] இத்தமிழர்கள் நெருங்கிய உறவினர்களுடன் மணமுடிப்பதால் மரபு வழி நீரிழிவுத் தாக்குதலுக்கு ஆளாகிறார்கள். இதுபோன்று பிஜித்தீவல் வாழும் இந்தியர்களிடம் நீரிழிவு நோய் அதிகமாகக் காணப்படுகிறது (5.7%). பிஜி இனத்தவரிடம் 0.6 விழுக்காடு மக்களில் நீரிழிவு தோன்றுகிறது.[19] இந்தியர்களிடம் தோன்றும் நீரிழிவு நோயின் அளவீட்டை அட்டவணை 2-இல் காணலாம்.

**சீனாவில் நீரிழிவு நோய்**

சீனாவின் 14 மாநிலங்களிலும் பெரிய நகரங்களிலும் நீரிழிவின் தாக்கம் களஆய்வு செய்யப்பட்டது[20] நீரிழிவின் தாக்கம் 0.6 9% என்றும், 40 வயதுக்குட்பட்ட மக்களில் 0.042% என்றும், 40 வயதுக்கு மேற்பட்ட மக்களில் ?.532% என்றும் கணக்கிடப்பட்டது.[20] நீரிழிவின் தாக்கம் ஒரு மாநிலத்திற்கும் மற்ற மாநிலத்திற்கும் வேறுபட்டது. நின்சிஸ் என்ற மாநிலத்தில் 1.062% தாக்கமும், குயிசு என்ற மாநிலத்தில் 0.151% நீரிழிவுத் தாக்கமும் இருந்தன. பருமனானவர்களிடமும், இயல்பானவர்களிடமும் நீரிழிவுத் தாக்கம் முறையே 2.04%, 0.483% உம் தென்பட்டன. பெண்களிடம் 0.662% உம் ஆண்களிடம் 0.684% உம் நீரிழிவுத் தாக்கம் இருந்தது. அறிவாளிகளிடமும் (1 183%) மற்றும் மீன்பிடித் தொழிலாளர்களிடமும் (1.198%) உழவர்கள் 0.424%), கால்நடை மேய்ப்பவர்கள் (0.490%) ஆகியவர்களைவிட நீரிழிவின் தாக்கம் அதிகம் காணப்பட்டது. குவான்சி கான்சி போன்ற மாநிலங்களில் ஆலைத் தொழிலாளர்களிடம் நீரிழிவு அதிகமாகக் காணப்பட்டது. நீரிழிவின் தாக்கம் கிராமங்களில் வாழ்பவர்களைவிட நகர் வாழ் மக்களில் அதிகம் தெரிய வந்தது.[20]

## அயல்நாடுகளில் வாழும் சீனர்களில் நீரிழிவின் தாக்கம்:

தாய்வானில் வாழும் சீனர்களில் 0.9% மக்களில் நீரிழிவு காணப்பட்டது.[21] நீரிழிவு நோயுடைய ஆண், பெண் விகிதம் 1.4: 1.326. நீரிழிவு நோயாளிகள் அதிக உடல் எடை உடைய வர்களாக இருந்தனர்.[22] ஹாங்காங்கில் வாழும் சீனர்களில் நீரிழிவினால் ஏற்படும் இறப்பு விகிதம் 1961-ல் 1 இலட்சத்திற்கு 1.4 என்ற எண்ணிக்கையிலிருந்து 1976-இல் 1 இலட்சத்திற்கு 6.5 ஆக உயர்ந்துள்ளது.[23] சிங்கப்பூரில் வாழும் சீனர்களில் (77.6%) நீரிழிவின் தாக்கம் 1 99 விழுக்காடாக உள்ளது. இதில் 41.6% உடல் பருமனானவர்கள். 6.5% நீரிழிவாளரே குடும்ப நீரிழிவுப் பின்னணி உள்ளவர்கள். ஹவாயில் வாழும் சீனர்களில். இந்நோயின் தாக்கம் 1.78% ஆக உள்ளது. ஹவாய் மக்களிடம் 7.83% ஆக உள்ளது. மற்ற இனத்துடன் கலந்த சீனர்களிடம் நீரிழிவின் தாக்கம் 2.72% ஆக உள்ளது.

## ஆசியாவிலும் ஆப்பிரிக்காவிலும் காணப்படும் ஜே-வகை மற்றும் கணைய நீரிழிவு நோய்கள்

ஜே-வகை என்ற நீரிழிவானது முதன்மையாக ஜமைக்கா என்ற நாட்டில் ஹக்ஜோன்ஸ் என்பவரினால் விவரிக்கப் பட்டது.[24] இந்நோய் தாக்குண்டவர்கள் சாதாரணமாக சிறுவயதினராகவும், ஊட்டச்சத்துக் குறைவாக உண்பவர் களாகவும் இருக்கின்றார்கள். இந்நோயினைக் கட்டுப்படுத்த அதிக அளவு இன்சுலின் தேவைப்படுகிறது கீடோ அமில நிலை இவர்களைத் தாக்குவதில்லை. ஜே வகை நீரிழிவு நோயின் குறிகுணங்கள் கணைய நீரிழிவிலும் தோன்றுகின்றன கணைய நீரிழிவில் அதிகமாக, கணையத்தின் புறச் சுரப்பியில் கால்சியம் கலந்த கற்கள் உண்டாகின்றன.[25] இவ்விருவகை நீரிழிவு நோய்களும் புரதப் பற்றாக்குறை உணவினால் ஏற்படு வதால் இவ்வகைகளை ஊட்டச்சத்துக் குறை நீரிழிவு (Malnutrition diabetes) என்று அழைக்கின்றனர்.[26]

ஜே வகை நீரிழிவு பங்களா தேசம், புருணை, பிஜி, கானா, இந்தியா, இந்தோனேசியா, ஜமைக்கா, கென்யா,

மாளவி, மலேசியா, நௌரா, நியுகினி தென்னாப்பிரிக்கா, டான்சானியா, தாய்லாந்து, உகாண்டா, சைர் முதலிய நாடுகளில் காணப்படுகிறது.[26] கணைய நீரிழிவு பிரேசில், கானா, இந்தியா ஐவரிகோஸ்ட், மாளவி, நைஜீரியா. தென் ஆப்பிரிக்கா, இலங்கை, தாய்லாந்து, உகாண்டா, சைர், சிம்பாப்வே முதலிய நாடுகளில் காணப்படுவதாகத் தெரிவிக்க பட்டுள்ளது.[26] ஜே வகை நீரிழிவும், கணைய நீரிழிவும் ஆசியா, ஆப்பிரிக்காவில் உள்ள கடக, மகர ரேகைகளுக்கு இடையிலுள்ள வெப்ப நாடுகளில் (tropics) காணப்படுகின்றன. கணைய நீரிழிவானது ஜே வகை நீரிழிவைவிட அதிகமாகத் தென்படு கிறது. கணைய நீரிழிவ.ானது இந்தியாவில் சாதாரணமாகக் காணப்படுகிறது.[25] கட்டாக்கிலிருந்து 90 நிகழ்வுகளும், தமிழ் நாட்டிலிருந்து 67 நிகழ்வுகளும்[27, 28] தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன.

**தென்கிழக்கு ஆசியாவிலும், ஆசியாவின் மற்ற வளரும் நாடுகளிலும் நீரிழிவின் தாக்கம்**

இந்தோனேசியாவில் 1.4-2% ஆண்பெண்களில் ஒரே சீராக நீரிழிவின் தாக்கம் தென்படுகிறது.[29] பிலிப்பைன் நாட்டில் நகர் வாழ் மக்களில் 8%உ-ம் கிராமங்களில் வாழும் மக்களில் 9.7 %உ-ம் நீரிழிவுத் தாக்கம் காணபப்டுகிறது[30] தாய்லாந்தில் நீரிழிவு நோயானது 2.5-5.5% மக்களில் காணப்படுகிறது.[31] பங்களாதேசத்தில் நீரிழிவின் தாக்கம் 1.5% என்றும்[32] ஆண், பெண் நீரிழிவு விகிதம் 3:1 என்றும் 19.69 விழுக்காடு எடை அதிகமுள்ளவர்களென்றும் தெரிவிக்கப்பட்டது.[33] இலங்கையில் நீரிழிவின் தாக்கம் 5.3% என்றும், இந்நோய் பெண்களைவிட ஆண்களையே தாக்குவதாகவும், உயர்ந்த சமூக பொருளா தார நிலையும் காரணியென்றும் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[34] தென் கொரியாவில் தொழிலாளர்கள் மற்றும் விவசாயிகளை விட வங்கித் தொழிளாளர்களிடம் நீரிழிவு அதிகம் காணப் படுகிறது.[35] ஜப்பான் நாட்டில் வாழும் ஜப்பானியர்களை விட ஹவாய் மற்றும் வட அமெரிக்காவில் குடியேறி வாழும் ஜப்பானியர்களில் நீரிழிவு அதிகம் காணப்படுகிறது.[36] பொது வாக உள்நாட்டு, வெளிநாட்டு உடல் எடை அதிகமான ஜப்பானியர்களிடம் நீரிழிவு தோன்றினாலும் அமெரிக்க

ஜப்பானியர்களிடம் அதிகமாகத் தோன்றுகிறது. உடல் எடையை விட சுற்றுப்புறச் சூழ்நிலை நீரிழிவினைத் தோற்று விப்பதில் முக்கியப் பங்கு வகிக்கிறது.[36]

**ஆப்பிரிக்காவில் நீரிழிவு நோய்த்தாக்கம்**

ஆப்பிரிக்காவில் வாழும் மக்களில் குடிபெயர்ந்தவர்களை விட பழங்குடி மக்களிடம் நீரிழிவு நிகழ்வு குறைந்து காணப் படுகிறது.[37] ஆப்பிரிக்காவின் எல்லா நாடுகளுக்குமுரிய நீரிழிவுக் கணிப்பு விவரம் கிடைக்கவில்லை. நீரிழிவுத் தாக்கம் குறை வாகத் தென்பட்ட 'ருளு', 'பசுதோ' பழங்குடி மக்களிடம் சமீப காலங்களில் நீரிழிவு அதிகரித்து வருகிறது.[38]

ஜோகன்ஸ்பர்க்கில் வாழும் பாண்டு இனத்தவரில் 8% நீரிழிவுத் தாக்கம் காணப்படுகிறது. இவர்கள் உட்கொள்ளும் மதுபானத்தில் உள்ள அதிக அளவு இரும்பு, ஹீமோ சிடரோசிஸ் என்ற நிலையினையும், நீரிழிவினையும் ஏற்படுத்து கிறது.[16] இது போன்ற நீரிழிவு டான்சானியா, உகாண்டா போன்ற நாடுகளில் தென்படுகிறது. கென்யாவில் தென்பட வில்லை.[38,39]

ஆசியா, ஆப்பிரிக்கா கண்டங்களில் உள்ள வளர்ந்து வரும் நாடுகளில் நகர வாழ்க்கையினால் நீரிழிவுத் தாக்கம் அதிகரித்துள்ளது.[40] ஆசியாவில் இந்தியாவும் சைனாவும் அதிக மக்கள் தொகை கொண்ட பெரிய நாடுகளாகும். சென்ற பல நூற்றாண்டுகளாக இந்நாடுகளிலிருந்து குறிப்பிடும் அளவுக்கு மக்கள் அயல் நாடுகளுக்குக் குடிபெயர்ந்துள்ளார்கள். குடி பெயர்ந்த மக்கள் வாழும் பலபாகங்களில் நீரிழிவின் தாக்கக் கணிப்பு ஆராயப்பட்டுள்ளது.[41] குடிபெயர்ந்த சீனர்களிடம், சைனாவில் வாழும் சீனர்களைக் காட்டிலும் அதிகமாக நீரிழிவுத் தாக்கம் ஏற்படுகிறது. வெளிநாடுகளில் வாழும் சீனர்கள் அதிக உணவு உட்கொண்டு, உடல் எடையினை அதிகமாக்கிக் கொண்டு விடுகிறார்கள். இதனால் சிங்கப்பூரில் வாழும் சீனர் களிடம் உள்நாட்டுச் சீனர்களைவிட நீரிழிவுத் தாக்கம் அதிகம் உள்ளது. சிங்கப்பூரில் வாழும் சீன நீரிழிவாளர்களிடம் பி 17 (B 17) உடன் இணைப்பு உறுதியாகவும், ஏ டபுள்யூ

33 (AW 33), டி. ஆர். 3 (DR 3) போன்றவற்றுடன் இணைப்பு மெல்லியதாகவும் காணப்படுகிறது.[42, 43]

சீனாவில் வாழும் நீரிழிவுக்காரர்களில் ஏ9 (A9), டிஆர் 3 (DR 3) போன்றவை இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவுக்காரர்களிடமும், பி டபுள்யூ 46 (BW 46) இன்சுலின் தேவையுள்ள மற்றும் இன்சுலின் தேவையற்ற இரு வகை நீரிழிவுக்காரர்களிடமும் மிகுந்து காணப்படுகின்றன.[44] ஜப்பானில் வாழும் சீன வகை நீரிழிவுக்காரர்களிடம் பி டபுள்யூ 54 (BW 54) அதிகரித்துள்ளது.[45] இந்த அதிகரிப்பு தாய்வானில் வாழும் சீனர்களிடம் காணப்படவில்லை.[46] இவ்வாய்விலிருந்து வெளிநாடுகளில் வாழும் சீனர்கள் மொழி மரபு வகை போன்றவற்றில் உள்நாட்டுச் சீனர்களிடமிருந்து வேறுபட்டவர்கள் என்று தெரிய வருகின்றது. ஆகவேதான் மரபு வகை மாற்றத்தினால் சிங்கப்பூரில் வாழும் சீனர்களிடம் உள்நாட்டுச் சீனர்களைவிட நீரிழிவு நோயின் தாக்குதல் அதிகம் தென்படுகிறது.[40]

இந்தியாவில் வாழும் இந்தியர்களிடம் நீரிழிவுந் தாக்குதல் குறைவாகவே தென்படுகிறது (1.8 %). அயல்நாடுகளில் வாழும் இந்தியர்களில் நீரிழிவுத் தாக்குதல் அதிகம் காணப்படுகிறது (2.37% — 37 %). வெளிநாட்டில் வாழும் இந்தியர்கள் அதிகக் கலோரி உணவு உட்கொள்வதினால் உடல் எடை மிகுந்து நீரிழிவினால் தாக்கப்படுகிறார்கள். மேலும் இந்தியர்கள் நீரிழிவு நோய்க்குச் சுலபமாக ஆளாகக்கூடிய நீரிழிவு மரபுப் பண்பினைப் பெற்றிருப்பவர்களாக இருக்கிறார்கள். ஆகவே அதிக உணவும், மாறுபட்ட பழக்கவழக்கங்களும் வெளிநாட்டு இந்தியர்களிடம் நீரிழிவு மரபு வகைப் பண்பினைத் தூண்டி அதிக அளவு நீரிழிவு நோயினை உண்டாக்குகிறது.[46] வட இந்தியாவில், இன்சுலின் தேவை இரண்டாம் வகை நீரிழிவு நோயில், ஹெச். எல். ஏ. ஏ டபுள்யூ 28 (HLA AW 28), பி டபுள்யூ 21 (BW 21); பி டபுள்யூ 35 (BW — 35) உறுதியான இணக்கத்துடன் உள்ளன[47] தென் ஆப்பிரிக்காவில் வாழும் இந்திய நீரிழிவுக் காரர்களில் பி 8 டிஆர் 4, ஏ டபுள்யூ 24 (B8, DR 4, AW 24) காணப்படுகின்றன[48] வெளிநாடுகளில் வாழும் இந்தியர்களும், இந்தியாவில் வாழும்

இந்தியர்களும் மரபு வகைப் பண்பில் ஒரே அமைப்பாக இல்லாமையால் நீரிழிவு நிகழ்வில் மாறுதல் காணப்படுகிறது.

ஊட்டச்சத்துக் குறைவு நீரிழிவு (ஜே வகை மற்றும் கணைய நீரிழிவு) புரதச்சத்துக்குறைவாலும், மரவள்ளிக் கிழங்கு உண்ணுவதாலும் ஏற்படுகிறது. சயனைட் பகுதிகொண்டுள்ள உணவு அருந்துவதாலும் இந்நீரிழிவு ஏற்படுகிறது.

ஆசிய, ஆப்பிரிக்கக் கண்டங்களில் நகர வாழ்க்கையும், பெருகிவரும் மேற்கத்திய நாகரிகமும், கலோரிமிக்க உணவு, சுத்தி செய்த கார்போஹைடிரேட், குறைந்த உடல் உழைப்பு, மிகுந்த உடல் எடை, அதிகரித்த மனஉளைச்சல் போன்றவை நீரிழிவின் தாக்குதலை அதிகரித்துள்ளன. இக்கண்டங்களில் உள்ள வளரும் நாடுகளில், அதிகரித்துக் காணும் நீரிழிவினைக் கட்டுப்படுத்த உணவுக் கட்டுப்பாடு, மேற்கத்திய நாகரிகத்தில் ஒதுக்கப்பட வேண்டிய நடைமுறைகள் போன்ற கல்வி அறிவு மக்களுக்கு அவசியம். நீரிழிவு நோய்க்குக் காரணிகளான மரபு வகைப் பண்பு, சுற்றுப்புறச் சூழல் ஆகியவற்றை நன்கு அறிந்து கொள்வது இந்நோயின் தாக்குதலைக் குறைப்பதற்கு முக்கியமாகிறது.

### அமெரிக்காவில் நீரிழிவின் தாக்கம்

மத்திய அமெரிக்க நாடுகளான காண்டாரிக்கா, எல்சால்வாடார், கவுத்த மலா, ஹோண்டுரா, நிக்கரகுவா, பனாமா ஆகிய நாடுகளில் நீரிழிவின் தாக்குதல் 2.3 % அளவில் உள்ளது [49] உருகுவே, வெனிசுலா நாட்டில் முறையே 5%, 3% ஆக உள்ளது. ஐக்கிய அமெரிக்க நாட்டில் 5% மக்கள் நீரிழிவு நோயினால் துன்புறுகின்றன.[50] கறுப்பு இனத்தவர் மிக அதிகமாகவும், அடுத்தபடியாக மற்ற இனத்தவர்களும், குறைவாக வெள்ளையர்களும் நீரிழிவு நோயினால் துன்புறுகிறார்கள்.[51] அமெரிக்க செவ்விந்தியப் பழங்குடி மக்களில் எஸ்கிமோக்கள், அலாஸ்கா செவ்விந்தியர்கள் போன்றவர்களில் நீரிழிவின் தாக்குதல் குறைவாகக் காணப்படுகிறது. பிமா என்ற செவ்விந்திய இனத்தவரில் மிக அதிகமாக (50 %) நீரிழிவு காணப்படுகிறது. ரோசஸ்டரில் வாழும் சாகஸ்டியன் இனத்தைக் காட்டிலும்

பிமா இனத்தவரில் நீரிழிவு தாக்கும் தன்மை 20 மடங்கு கூடுதலாக உள்ளது.[52] செவ்விந்தியர்களில் நீரிழிவுத் தாக்குதல் அதிகரித்திருப்பது மரபுப் பண்பு, சுற்றுப்புறச் சூழல் ஆகியவற்றைப் பொறுத்து அமைந்துள்ளது. மரபுப் பண்பு, சுற்றுப் புறச்சூழலுடன் (உடல் எடை அதிகரித்தல்) இணைந்து நீரிழிவின் தாக்கத்தை அதிகரிக்கிறது. பிமா செவ்விந்திய இனத்தில் பெற்றோர்களில் இருவர் அல்லது ஒருவர் நீரிழிவு நோயுடையவராயிருப்பின் அவர்களின் அதிக எடையுள்ள சந்ததிகள் நீரிழிவுத் தாக்குதலுக்கு ஆளாகிறார்கள். ஆனால் நீரிழிவு இல்லாத பெற்றோர்களுக்குப் பிறந்தவர்களை உடல் பருமனானவர்களாக இருந்தாலும் இந்நோய் தாக்குவதில்லை. ஆகவே நீரிழிவுத் தாக்குதல் அதிகரிப்பதற்கு மரபுப் பண்பு, சுற்றுப்புறச் சூழல் கூட்டுவினை ஆகியவை காரணிகளாக அமைந்துள்ளன.[53]

**பசுபிக் பெருங்கடல் பகுதியில் வாழும் மக்களின் நீரிழிவின் தாக்கம்**

நௌருவில் வாழும் மைக்ரோனிசியன் மக்களில் அதிக அளவில் இன்சுலின் தேவையற்ற வகை நீரிழிவின் தாக்கம் காணப்படுகிறது. (28.6%).[54] மேலும் இந்நோயானது கிராமப் புறங்களில் வாழ்பவர்களிடம் குறைவாகக் காணப்படுகிறது.[54] நகர் வாழ் மக்களில் அதிகம் தோன்றுகிறது. இரண்டாம் வகை நீரிழிவுத் தாக்குதல் அளவு இப்பகுதியில் வெவ்வேறு இனத்தாரிடம் மாறுபட்டுக் காணப்படுவதால் இவ்வகை நீரிழிவில் மரபுப் பண்பு ஒரு முக்கியப்பங்கினை ஏற்கலாம்.[54] நௌரு நாட்டில் மேற்கொள்ளப்பட்ட ஆய்வில் இரண்டு நீரிழிவுப் பெற்றோர்களுக்குப் பிறந்த குழந்தைகளுள் 40 விழுக்காடு குழந்தைகளில் நீரிழிவு தோன்றியது. இயல்பான பெற்றோர்களுக்குப் பிறந்த குழந்தைகளில் நீரிழிவு தோன்றவில்லை. இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்கும் திறன் (Glucose intolerance) கொண்ட இரு பெற்றோர்களுக்குப் பிறந்த குழந்தைகளில் 27% குழந்தைகளுக்கு நீரிழிவு தோன்றியது. ஒரு நீரிழிவு மற்றும் ஓர் இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்கும் திறன் கொண்டவர்களுக்குப் பிறந்த குழந்தைகளில் 9 % நீரிழிவு காணப்பட்டது.[54] ஹெய்ச் எல் ஏ (HLA) க்கும் முதல் வகை நீரிழிவுக்கும் உள்ள உறவு தீவிர இரண்டாம் வகை நீரிழிவில் காணமுடியவில்லை,

இருப்பினும் இரண்டாம் வகை நீரிழிவிற்கும் ஹெய்ச் எல் ஏ, பி டபுள்யு 22 க்கும் (HLA BW 22) மெல்லிய தொடர்பு போலினிசியன்களிடமும் நௌருவன்களிடமும் காணப்பட்டது.[56] இது போன்ற மெல்லிய தொடர்பு இரண்டாம் வகை நீரிழிவு. ஹெய்ச் எல் ஏ பி டபுள்யு 61 (HLA BW 61) பிஜி, தென் ஆப்பிரிக்காவில் வாழும் இந்தியர்களிடமும் காணப்பட்டது.[55,56] ஹெய்ச் எல் ஏ இல்லாத குரோமோசோம் 6 குறிகள் (கிளைகாஸிலேஸ் (Glycoxylase சி2 காம்பிளிமென்ட் ($C^2$-Complement) பொரபர்டின் பேக்டர் பி (Properdin factor B) இன்சுலின் தேவையற்ற இரண்டாம் வகை நீரிழிவுடன் நெருங்கிய தொடர்பு கொண்டனவாக இருக்கலாமென்று நம்பப்படுகிறது.[54] புரபர்டின் பேக்டர் பி எப் எஸ் இயல்பான மனிதர்களைவிட இரண்டாம் வகை நீரிழிவில் அதிகம் காணப்படுகிறது. இதுபோல் வைட்டமின் டி யை இணைக்கும் புரதம் ஜி சி (Vitamin D binding protein GC) என்பதும் இந்நீரிழிவில் காணப்படுகிறது. பசுபிக் பகுதியில் வாழும் மக்களில் இரண்டாம் வகை நீரிழிவு நிகழ்வு இனத்திற்கு இனம் மாறுதலடைவதால் இது மரபு வகை வேறுபாட்டினைக் காண்பிக்கிறது. இரண்டாம் வகை நீரிழிவில் மரபு வகைக் குறியீட்டினைக் குறிப்பிட்டு வகைப் படுத்த முடியவில்லை.[54]

பசுபிக் பகுதியில் வாழும் மக்களில் உடற்பயிற்சி செய்பவர்களில் நீரிழிவு நிகழ்வு குறைந்து காணப்படுகிறது.[55] இப்பகுதிகளில் நீரிழிவு மிகுதியாகத் தாக்குவதற்கு அதிக கலோரி உணவு, இறக்குமதி செய்யப்படுகின்ற சுத்தம் செய்யப் பட்ட உணவு, உடற்பயிற்சியின்மை போன்றவை காரணிகளாக அமைந்துள்ளன.[57] இரண்டாம் வகை நீரிழிவு தோன்ற மரபு வழி, உடல் பருமன், நகர வாழ்க்கை போன்றவை பின்னணிகளாக அமையலாம்.[54] பொதுவாக நீரிழிவின் தோற்றத்தில் மரபு வழியினை மாற்ற, தற்போது வழிமுறைகள் கண்டுபிடிக்காதிருந்தாலும், உடல் பருமனைக் குறைப்பதன் வாயிலாகவும் (குறைந்த அளவு உணவு உண்ணுதல்) நார் செறிந்த உணவை உண்பதன் மூலமும், உடற்பயிற்சி செய்வதன் மூலமும், நகர வாழ்க்கையின் பதட்ட நிலையைக் குறைப்பதன் மூலமும் நீரிழிவின் தாக்கம் நிகழ்வுகளைக் குறைக்கலாம்.[54]

## அட்டவணை 1

நீரிழிவு வகைகள்:

| புதிய பெயர் | பழைய பெயர் | பண்பு | குறிகுணங்கள் | தோற்றக் காரணிகள் நோயுடன் கூடிவாழும் நிலைகள் |
|---|---|---|---|---|
| முதல் வகை (இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவு) | இளமை நீரிழிவு– இளமையில் தோன்றும் நீரிழிவு. கீடோ அமில நிலை உண்டாகும் நீரிழிவு. எளிதில் தீவிரமடையும் நீரிழிவு | இன்சுலின் சுரப்பு குறைந்த அல்லது சுரக்காத நிலை. இந்நோய் வழக்கமான இளமையானவர்களிடம் காணப்படும் | அதிதாகம் அதிமூத்திரம் | எதிர்ப்பு வினைகளின் இயல்பற்ற தன்மை வைரஸ் நுண் மங்களின் அழற்சி |
| இரண்டாம் வகை (இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு) | வயதுவந்தவர்களிடம் தோன்றும் நீரிழிவு, முதிர்ச்சியில் தோன்றும் நீரிழிவு, கீடோ அமில நிலையினை எதிர்க்கும் நீரிழிவு. | தேவைக்குத்தக்க இன்சுலின் இல்லா நிலை. இன்சுலின் எதிர்ப்பு. இயல்பற்ற இன்சுலின் ஏற்பிகள் | | மரபுவழி தொடர்புடையது அதி உடல் எடை அல்லது சுற்றுப் புறச்சூழல் |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| (இரண்டாம் வகை) | இளமைப் பருவத்தின் முதிர்ச்சி நீரிழிவு, இன்சுலின் தேவை யற்ற நீரிழிவு | (abnormal Receptors) இந் நீரிழிவு வழக்கமாக 40 வயதுக்கு மேற்பட்டவர்களிடம் காணப்படும். நோயாளி அனேகமாக பரும னானவர். | | இந் நோயினைத் தூண்டும் |
| பிற நிலைகள் அல்லது நோய்களுடன் தொடர்புடைய நீரிழிவு | இரண்டாம் நிலை நீரிழிவு | — — | பட்டினி பிளாசுமா சர்க்கரை அளவு > 140மி.கி 100 மி.லி. உணவுக்குப்பிறகு பிளாசுமாவின் அளவு > 200 மி.கி/100 மிலி | கணையநோய் நாளமில்லாச் சுரப்புகளின் சர்க்கரை நோய் மருந்து அல்லது இரசாயனத் தூண்டல். இயல்பற்ற இன்சுலின் ஏற்பிகள் மரபுவழி நோய்க்கூட்டு |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| சீர்கெட்ட குளுகோஸ் ஏற்கும்திறன் Impaired (lucose tolerance) | குறிகுணங்களற்ற நீரிழிவு; இரசாயன நீரிழிவு | | | இந்நீரிழிவு காலப் போக்கில் முதல் வகையாக மாற லாம். சிலரிடம் இது இரண்டாம் வகை யாக மாறலாம் பட்டினி பிளாசுமா : குளுகோசு அளவு < 140 மி.கி / 100 மி.லி. |
| சர்க்கரை ஏற்கும்திறன் (Tolerance) | நோய்த்தன்மை குறைந்த நீரிழிவு அடிமட்ட நீரிழிவு மறைந்துள்ள நீரிழிவு | | | வாய்வழி குளுகோசு ஏற்கும் திறன். பிளாஸ்மா குளுகோசு 200 மி.கி / 100 மி.லி (1 மணி) 140 மி.கி / 100 மி.லி (2 மணி) |
| கர்ப்ப கால நீரிழிவு (Gestational diabetes GDM) | கர்ப்ப கால நீரிழிவு | | | கர்ப்ப காலத்தில் தோன்றுகிறது அல்லது கணிக்கப்டுறது. |

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
|---|---|---|---|---|
| முந்தைய இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன் Prev. AGT (Previous abnormal Glucose Tolerance) | மறைக்கப்பட்டுள்ள நீரிழிவு. நீரிழிவுக்கு முந்தைய நிலை (Prediabetes) | ஏற்கனவே சீர் கெட்ட குளுகோசு ஏற்புத்திறன் கொண்ட நோயாளிகள் அல்லது கர்ப்ப காலத்தில் நீரிழிவு பெற்ற நோயாளிகள் | | பிளாசுமா குளுகோசு அளவு இயல்பானது. பட்டினி பிளாசுமா குளுகோசு அளவு 115 மிகி/100 மிகி |
| நிகழும் வாய்ப்புள்ள இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன். (Dot AGT, Potetial abnormality of Glucose Tolerance) | நிகழும் வாய்ப்புடைய நீரிழிவு. நீரிழிவுக்கு முந்தைய நிலை | அதிகரித்த அபாயநிலை<br>நோய் எதிர்ப்பு. இயக்க அளவுகோல்கள். இரண்டாம் வகையின் நெருங்கிய உறவினர்கள். | | வாய்வழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனை பிளாசுமா; குளுகோசு 200 மி.கி/ 100 மி.லி (1 மணி) 140 மி.கி./ 100 மி.லி (2 மணி) |

அட்டவணை 2

உள்நாடு, வெளிநாடுகளில் வாழும் இந்தியர்களில் நீரிழிவின் தாக்கல் பற்றிய புள்ளிவிவரம்

| பகுதி | நீரிழிவு நிகழ்வு (%) | அட்டவணைக்குறிப்பு |
|---|---|---|
| இந்தியா | | |
| ஒட்டுமொத்தம் | 1.8 | 11 |
| அஹமதாபாத்நகர் | 3.7 | 11 |
| கிராமப்புற கட்டாக் | 2.6 | 11 |
| ஒரிசா | 0.9 | 58 |
| சிங்கப்பூர் | 6.07 | 12,13 |
| மலேசியா | 4.20 | 32 |
| ஆப்பிரிக்கா– | | |
| கேப்டவுன் | 10.30 | 17,59 |
| கேப்டவுன் (தமிழர்கள்) | 37.00 | 18 |
| டிரான்ஸ்வால் | 4.5–5.5 | 59 |
| நேடால் | 6 | 59 |
| டிரினிடாட் | 2.37 | 60 |
| பிஜி | 6.7 | 19 |

## அடிக்குறிப்புகள்

1. Vallance-Owen, J.(Ed), (1975), In Diabetes, its Physiological and Biochemical Basis, MTP, Lancester.
2. Bajaj, J.S (1983) Diabetes, 1982, Mngola; E.N; (ed) Excerpta Medica, Amsterdam, P-11.
3. National Diabetes Data Group (1979) Diabetes 28, 1039.
4. WHO Expert Committee on Diabetes Mellitus (1980) In: Second Report, Technical Report Series 646, P. 13, World Health Organisation, Geneva.
5. Leff, D.N. Medical World News (29, October1979) 50.
6. குப்புசாமி முதலியார், க. நா (1954) சித்த மருத்துவம் பகுதி 1, தமிழக அரசு அச்சகம், பக்கங்கள் 394-404.
7. வாசுதேவ சாஸ்திரி, கே. வெங்கட்ராஜன், எஸ். (1980) சரபேந்திர வைத்திய முறைகள் (நீரிழிவு சிகிச்சை) சரசுவதி மகால் நிலையம் பதிப்பீடு, தஞ்சாவூர், மூன்றாம் பதிப்பு, 13.
8. Scot, R.B (Ed) (1978) In: Prices Text Book of the practice of Medicine, 12th Edition, ELBS and Oxford University Press, Oxford, p. 436.
9. Nortman, D.L. and Hoystater, E (1980) In: Population and Family Planning Programms 10th edition A Population Council Fact Book NewYork, P-2.
10. Lust, R(1979) In: Epidemiology of diabetes mellitus in developing countries, Editor: Ahuja MMS Interprint. New Delhi, p.1.

11. Ahuja, M.M.S. (1979)- Epidemiology of diabetes mellitus in developing countries, Editor: Ahuja, M.M.S. Interprint, New Delhi, p. 26.

12. Cheab, J.S, Lui, K.F, Yeo, P.P.B. *et al* (1978) In: Proc. 6th Asia and Ocenia Congr. Endocrinology. Editor. Cheah, J S. *et al* Eurasia press, Singapore, Vol. 1 p. 227.

13. Cheah, J.S. and Tan, B.Y (1979) In: Proc. 10th Cong. International Diabetes Federation, ICS. 500, Editor: Werner, K. Waldhause. Exerpta Medica, Amsterdam, p. 512.

14. Jones, J.J. Watkins, P.J. Owyong, L.Y. *et al* (1978) Trop. Geogr. Med. 30: 439.

15. Mustaffa, B.E (1981) Abs. Asean Diabetes Update 1981, Yogyakarta, Indonesia p. 48.

16. Jackson, W.P.U. and Vinik, A I.(1976) In: Epidemiology of diabetes and its vascular complications (eds) Keen, H. *et al* International Diabetes Federation p. 39.

17. Marine, N: Vinik. A.I. Edelstein *et al* (1969) Diabetes, 18: 840.

18. Jackson, W.P.U.; Van Mieghem, W: Marine, N. *et al* (1974) S. Afr. Med. J. 48: 1839.

19. Cassidy J T. (1967) N.Z. Med. J. 66: 167

20. Zhong, xue-Li (1982) Chinese Med. J. 9?: 423.

21. Chao, P.Y. (197?) Diabetes, 21:353

22. Tsai, S.H. (1976) In: Diabetes Mellitus in Asia (Eds) Baba. S. *et. al*. Excerpta Medica, Amsterdam p. 69.

23. Young, R.T.T. (1979) in : Epidemiology of diabetes in developing countries (ed) Ahuja, M.M.S. Interprint, New Delhi, p. 21.

24. Hugh-jones, P. (1955) Lancet, 2:891

25. Geevarghese, P.J. (1968) Pancreatic diabetes, Popular Prakashan, Bombay, India.

26. Mc. Millan, D.E. and Geevarghese (1979) Diabetes care 212;202

27. Tripathy, B.B. Samal, K.C. and Mishra, H (1981) Abs Second World Congress on Diabetes in Tropics and Developing Countries, Bombay, No. 24.

28. Sargunar, H.T.P. and Sargunar, A.A.A. (1981) Abs. Second World Congress on Diabetes in Tropics and Developing countries, Bombay No. 25.

29. Tjokaopraviro, A, Adimasta, J, Soedjono, S. and Tanny, H (1981) Abs. Second World Congress on Diabetes in Tropics and Developing Countries, Bombay No. 17.

30. Germar, H.J. and Fernando, I (1979) In : Epidemiology of diabetes in developing countries (ed) Ahuja, M.M.S., Interprint, New Delhi, p. 81.

31. Bunnag, S.C. Serirat, S. Pangsabutr, S. *et al* (1981) Abs. Asean Diabetes update 1981. Yogyakarta, p. 49.

32. West. K.M. and Kalb fleisch, J.M (1966) Diabetes, 15 : 9.

33. Ibrahim, M (1979) In: Epidemiology of diabetes in developing Countries (ed) Ahuja, M.M.S. Interprint, New Delhi, p. 103.

34. Thanabalasundaram, R.S. (1979) n: Epidemiology of diabetes in developing countries (ed) Ahuja, M.M S. Interprint, New Delhi, p. 116.

3·. Kim, E.J. Kim, K.S. Lee. T.H. and Kim, D.Y. (1979) In: Epidemiology of diabetes in developing countries (Ed) Ahuja, M M.S. Interprint, New Delhi, p 103.

36. Yamaskido, M. Kanvate, R. Hara, H, Onari, K. and Nishimoto, Y (1983) In: Diabetes. 1982 (Ed) Mngola, E.C. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 143-149

37. Gelfand, M. and Forbes J.I (1963) S. Africa. Med. J. 37 : 1208.

38. Campbell, G.D. (1963) S. Africa. Med. J. 37:1195.

39. Mngola, E.N. Mugo, W. and Noel, L.P. (1979) In: Epidemiology (Phase expa, p.108

40. Cheah, J.S. and Yeo. pp.B (1983) In Diabetes 1982. pp. 123-130.

41. Taylor, R. and Zimmet (1982) In: Diabetes-A clinical Retrospective (Ed) Mann. J (In press).

42. Yeo, P.P.B. Chan. S.H: Lui. K.F. Wee, G.B. Cheah, J.S. : Linn. P. and Wong, H.B. (1982) In: Proc. 7th Asia-Oceania Congress of Endocrinology, Tokyo, Japan Excerpta Medica (In Press).

43. Yeo, P.P.B Chan. S.H. Tan, M.H. *et al* (1981) Excerpta Medica ICS 549; 148

44. Akanuma. Y. *et al* (1979) Excerpta Medica ICS, 481, 5 *et al* 1980.

45. Meda, H. *et al* (1980) Tissue Antigens, 15. 173.

46. Afgaonk, S.A (1979) In: Proc. 10th Congr. International Diabetes Federation, ICS, 500 (ED) Werner K. Waldhansl, Excerpta, Medica, p. 819

47. Ahuja, M.M.S. (1981) Abs. Asean Diabetes update 1981, Yogyakarta p. 47.

48. Omar, M.A.K. Hammond, M.J. and Asmal, A.C. (1981) Abs. Second World Congress on Diabetes in Tropics and Developing Countries, Bombay No. 6.

49. West, K.M. and Kalbfleesch, J.M. (1970) Diabetes, 19: 656.

50. Unpublished data, 1977 Health Interview Survey, National Center for Health Statistics.

51. Bennet P.H. Harris, M. and Murphy, R.S (1983) In: Diabetes 1982 (Ed) Mngola, E.C. Excerpta Medica, Amsterdam pp. 131, 136.

52. Knowler, W.C. Bennet, P.H. Hamman, R.F. and Miller M, (1978) Am. J. Epidemiol. 108: 497.

53. Knowler, W.C. Pettitt, D.J. Savage, P.J. and Bennet, P.H. (1981) Am.J. Epidemiol. 113:144.

54. Zimmet P. Kirk, R. Serjeantson, S. and King, H (1983) In Diabetes 1982 (Ed) Mngola, E.C. Excerpta Medica, Amsterdam, pp. 137-142.

55. Zimmet, P. (1982) Diabetologia, 22:398

56. Omar, M.A.K. Hammond, M.G. and Asmal, A C. (1981) In: Diabetes Research in developing countries (Eds) Bajaj, J.S. Madan, R and Sharma, N. Proceedings of the 2nd World Congress of Diabetes in the Tropics and Developing Countries (Diabetic Association of India Bombay).

57. Zimmet, P. and King, H. In: Diabetes mellitus. Primary Health Care prevention and control (Eds) Tuomilehto, J. Zimmet, P. King, H. and Pressley, M. International Diabetes Federation, London (In Press).

Tripathy, B.B. (1979) In. Epidemiology of diabetes in developing Countries (Ed) Ahuja, M.M.S. Interprint, New Delhi p. 106.

Jackson, W.P.U. (1978) Adv. Metab. Disorders, 9:111.

Poon. King, T. Henry, M.V. and Ramprasad, F (1968) Lancet, 1: 155

# 2. நீரிழிவு நோயினைத் தோற்றுவிக்கும் காரணிகள்

**நீரிழிவு: முதல் வகை, இரண்டாம் வகை நோயினைத் தோற்றுவிக்கும் காரணிகள் — நீரிழிவுடன் தொடர்புடைய நோய்கள் — நீரிழிவின் தன்மையிலை அளவிட புதியமுறை**

இன்சுலின் தேவையுள்ள முதல் வகை நீரிழிவு நோய் திடீரென்று குறிகுணங்களை வெளிப்படுத்தித் தோன்றும். இந்த வகை நீரிழிவில் இன்சுலினை ஊசிமூலம் செலுத்த வேண்டும். மேலும் கீடோ அமில நிலையினைத் தோற்றுவிக்கக் கூடியது. இதுவே அஞ்சத்தக்க நீரிழிவாகும். இவ்வகை நீரிழிவு பொதுவாக மிக இளமையானவர்களில் தோன்றுகிறது. ஆனால், இது எந்த வயதிலும் தோன்றலாம். முதிர்ந்த வயதில் தோன்றும் இன்சுலின் தேவையான முதல் வகை நீரிழிவு இளமையில் தோன்றும் இன்சுலின் தேவையான முதல் வகை நீரிழிவின் பிரதி என்று நம்புவதற்கில்லை.[1] இளமையில் தோன்றும் முதல் வகை நீரிழிவில் இன்சுலினை உண்டு பண்ணும் கணையத்திட்டு செல்களில் கடுமையான, சில குறிப்பிட்ட மாற்றங்கள் தோன்றுகின்றன. முதிர்ச்சியில் தோன்றும் இரண்டாம் வகை நீரிழிவில் (இன்சுலின் தேவையற்ற/ தேவையுள்ள நிலை) திட்டு செல்களின் மாற்றங்கள் இளமை முதல் வகை நீரிழிவில் தோன்றும் கணையத்திட்டு செல்களின் மாற்றங்களிலிருந்து மாறுபட்டது. மேலும் இளமை நீரிழிவில் ஏற்படும் குறிப்பிட்ட கணையத்திட்டு செல்களின் மாற்றங்கள் மூந்தையதில் தோன்றுவதில்லை.

**இளமை இன்சுலின் தேவையான முதல் வகை நீரிழிவு: கணையச் செல்களின் வெளிப்புற மாற்றங்கள்:**

இளமை முதல் வகை நீரிழிவில் கணையம் சிறியதாகவும், எடை குறைவாகவும் காணப்படும். இவ்வெடைக் குறைவு இரண்டாம் காரணச் சுருக்கத்தினாலோ, கணைய வளர்ச்சியின் தடை காரணத்தினாலோ ஏற்பட்டிருக்கலாம். ஏனெனில், நீரிழிவு

ஆரம்ப நிலையில் கணைய எடை இயல்பாக உள்ளது.[2] இளமை நீரிழிவில் ஏற்படுகிற கணையத்தின் இரண்டாம் காரண எடை இழப்பு, கணையப் பெப்டைடு (அமினோ அமிலங்களின் கூட்டுச் சேர்மம்) மற்றும் செல்கள் குறைவாக உள்ள கணைய மடல் களில் ஏற்படுகிறது.[3,4] இப்பெப்டைடுகள் மிகுந்துள்ள பகுதி களில் எடை இழப்பு ஏற்படுவதில்லை. இதற்குரிய காரணம் இது வரை அறியப்படவில்லை. கணையப் போலி பெப்டைடுகள் சுரப்புத் திசுக்களுக்கு ஊட்டச்சத்தாக அமையலாம்.[1]

**நீரிழிவு முதல் வகையைத் தோற்றுவிக்கும் காரணிகள்:**

அண்மைக்கால ஆய்வுகளும்[5, 6] முந்தைய ஆய்வுகளும், முதல் வகை நீரிழிவு தொடக்கக் காலத்தில் கணையத்தில் இன்சுலின் உற்பத்தி செய்கிற 'பி' செல்கள் எண்ணிக்கை குறைந்து காணப்படுகிறது என்பதனைத் தெரிவிக்கின்றன. 'பி' செல்களின் எண்ணிக்கை இந்நீரிழிவில் காலப்போக்கில் படிப்படியாகக் குறைந்துவிடுகிறது. நீண்ட காலமாக அவதி யுறும் இவ்வகை நீரிழிவு நோயாளிகளில் குறிப்பிடத்தக்க அள வில் 'பி' செல்கள் ஒரு சிறிய அளவில் தொடர்ந்து காணப்படு கின்றன. முதல் வகை நீரிழிவில் பிளாஸ்மா சி-பெப்டைடுகளைத் (இன்சுலினிலிருந்து பெறப்படுபவை) துல்லியமாகக் கதிரியக்கத் தடைகாப்பு முறைகொண்டு (Radio-immuno assay) அளவிடும் போது சிறுபான்மையினரிடம் இந்த அங்கமம் காணப்படுவது, நீண்டகால முதல் வகை நீரிழிவில் 'பி' செல்கள் குறைந்த அள வில் செயற்படுவதை உறுதிப்படுத்துகிறது.[8, 9, 10, 11] இந்நீரிழி வில் கணையத்தின் மற்ற ஹார்மோன்களைச் சுரக்கக்கூடிய செல்கள் சிறிதும் மாற்றமில்லாமல் இருக்கின்றன.[4, 5, 6, 7]

குறிப்பாக, 'பி' செல்களைச் சேதப்படுத்துகிற காரணிகள் எவை என்பதே தற்போதைய வினாவாகும். 'பி' செல்களில் லிம்போசைட் வெள்ளணுக்கள் முதல் வகை நீரிழிவு ஆரம்பக் காலங்களில் தேங்கி ஊறு விளைவிப்பதால் (Insulitis) இதையே காரணியெனக் கணித்திட வாய்ப்புள்ளது. இந்நீரிழிவின் ஆரம்ப நிலையில் லிம்போசைட் வெள்ளணுக்கள் கணைய லாங்கர்ஹான்

திட்டுகளில் தேங்கும் தன்மை பற்றிய ஆய்வுகள் நோய் தோன்றும் காரணிகளையும், நோய் தோன்றும் தன்மையினையும் புரிந்துகொள்ள வழிவகுக்கின்றன.

ஆனால், லிம்போசைட் தேக்கமானது கணைய 'பி' செல்களின் சேதத்தைக் குறிப்பதாக அமையவில்லை. இதுபோன்ற தேக்கம் பல நோய்களிலும் காணப்படுகிறது அண்மைக்கால ஆய்வுகளின் பயனாக, வைரஸ் நுண்மத்தாக்குதலும், தன் தடைகாப்பு வினைகளும் (Auto-immune reactions) மரபுவழி நீரிழிவு தோன்றும் தன்மையினைப் பொறுத்து கணையத் திட்டுகளின் அழற்சியினைத் தோற்றுவிக்கலாமென அறிய வருகிறது.[12] புட்டாளம்மை (mumps), ருபல்லா, காக்சேக்கிடி (சிபி) 'எப்ஸ்டீன்' (இபி) போன்ற வைரஸ் நோய் மனித முதல் வகை நீரிழிவினைத் தோற்று விக்கிறதென்பதைத் தெளிவுபடுத்தும் பல ஆய்வுக்கட்டுரைகள் வெளியாகியுள்ளன.[13] இதுபோல் சைடோமெகாலோ வைரஸ், தொற்று மஞ்சட்காமாலை வைரஸ், வாரிசெல்லா, இன்புளுயன்சா போன்ற வைரஸ் நுண்மங்களும் இவ்வினையில் ஈடுபடலாம். இவ்வைரஸ் நுண்மங்கள் மற்றும் வெள்ளணுக்கள் போன்றவை கணையத்திட்டுகளில் தேங்கி சேதம் விளைவிக்கக் காரணிகளாகின்றன. இந்நிலை முதல் வகை நீரிழிவில் ஆரம்ப காலத்தில் காணப்படுகின்றது. வைரஸ் உண்டு பண்ணிய நீரிழிவில் கணைய அழற்சி காணப்பட்டது.[14] மிக அரிதாக மரபு வழியான கணையத்திட்டுகளின் அபிவிருத்தி குறைவும்.[15] எலிமருந்து போன்ற இரசாயனங்களும்[16] முதல் வகை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கலாமெனக் கூறப்படுகிறது.

வைரஸ் நுண்மங்களின் தாக்குதலினால்தான் தீவிர முதல் வகை நீரிழிவு தோன்றுகிறதென்பதற்கு முக்கியமாகச் சூழ்நிலைச் சான்றுகள் கிடைத்துள்ளன.[18] வைரஸ் தொற்றுநோய்பரவும் காலங்களில் முதல் வகை நீரிழிவு அதிகம் நிகழ்கிறது. மேலும், புதிதாக ஏற்படும் முதல் வகை நீரிழிவில் குறிப்பிட்ட வைரஸின் எதிர்ப்புப் புரத அளவு மிகுந்து காணப்படுகிறது. சிலரது சீரம் மற்றும் வைரஸ் பற்றிய ஆய்வுகள்[14,17] இந்நீரிழிவு

நோயாளிகளில் வைரஸ் தாக்கத்தை உறுதிப்படுத்துகிறது. மேலும், என்சபலோமயோகார்டைடிஸ் வைரஸ், [18] வெனிசுலியன் இருயின் என்சபலோமயலைடிஸ் வைரஸ் [19], ரியோவைரஸ் [20] போன்றவைகளினால் மிருகங்களில் முதல் வகை நீரிழிவு தோற்றுவிக்கும் காரணிகளென்ற கொள்கையினை வலுப் படுத்துகிறது.

எப்ஸ்டீன்–பார் வைரஸ் நுண்மங்களினால் ஏற்பட்ட முதல் வகை நீரிழிவு நோயாளிகளில் முதல் வகை நீரிழிவுக்குரிய ஹெச் எல் ஏ (Histocompatability leucocyte antigen) குறிப்பிட்ட வகை தோன்றுவதாக உள்ளது. [21,22,23,24,25] வைரஸ் நுண் மத்தினால் ஏற்படும் நீரிழிவு பற்றிய தகவல்கள் அதிகமாகக் கிடைக்கவில்லை. பொதுவான மன அழுத்த அழற்சிகளால் இந்நோயின் நிலை மிகைப்படுத்தப்படுகிறது. வைரஸ் நுண்ம நோய்த் தோற்றத்திற்கும், நீரிழிவுத் தோற்றத்திற்குமுள்ள கால இடைவெளி குறைவாக இல்லை.

டாஃரி மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்கள்[13] 3 நீரிழிவு நோயாளிகளைப் பல்லாண்டுகள் பரிசோதித்து ஆய்வு செய்ததில் வெவ்வேறு வகையான நீரிழிவு நோயானது வெவ்வேறு வகை வைரஸ் நுண்ம அழற்சிகளினால் உண்டாகிறதென்று தெரிவித் துள்ளார்கள். கணையத்திட்டு செல்களின் எதிர்ப்புப் புரத அளவு தன் எதிர்காப்பு வினையின் தீவிரத்தினை உணர்த்தும். இயங்கி வரும் தன்எதிர்காப்பு செயல்முறை (Auto-immune mechanism) இன்சுலின் சுரக்கும் திறனைக் குறைப்பதற்கு முக்கியமானதாகும்.

மெதுவாக முன்னேறும் முதல் வகை நீரிழிவு, [26] ஆரம்ப நிலை நீரிழிவு (Prediabetes), நீண்ட நாட்கள் தொடர்ந்து பிறகு ஏற்படும் முதல் வகை நீரிழிவு[27] போன்ற இரு வகைகள் சமீப கால ஆய்வுகளினால் தெரியவந்துள்ளன. மெதுவாக முன்னேறும் நீரிழிவிற்கும், கணையத்திட்டு அழற்சிக்கும் உறவு இருப்பதாகத் தோன்றுகிறது. ஏனெனில், இதுபோன்ற நீரிழிவு நோயாளிகளில் திட்டு செல்களுக்குரிய எதிர்காப்புப்புரதம் காணப்பட்டது.[17]

'மனித முதல் வகை' நீரிழிவு நோய்த் தோற்ற முறைகளில் ஒன்றுமையுள்ள முதல் வகை நீரிழிவானது பிபி விஸ்டர் எலிகளிலும்,[28] என்ஓடி சுண்டெலிகளிலும்[29] (Non-obese diabetic mice) தோன்றின. என்ஓடி சுண்டெலிகளில் அதிகமாக முதல் வகை நீரிழிவும், கணையத்திட்டுகளில் தீவிர அழற்சியும் தாமாகத் தோன்றுகின்றன. கணையத் திட்டுகளை ஒரு மையக்கரு கொண்ட செல்கள் ஆக்கிரமிக்கின்றன. வெளிப்படையான கணையத்திட்டு அழற்சி இச்சுண்டெலிகளில் பிறந்த ஐந்தாவது வாரத்திலிருந்து தாமாகவே தோன்றுகிறது. இச்சுண்டெலிகள் பிறந்த 100-ஆவது நாளில் திடீரென்று சிறுநீரில் சர்க்கரை தோன்றுகிறது. இத்துடன் இரத்த அதி சர்க்கரை, கீடோ அமிலங்கள், விரைவான உடல் எடை இழப்புகளும் தோன்றுகின்றன. இவை பிறந்த 200–ஆவது நாளில் 80% பெண் சுண்டெலிகளிலும், 20% ஆண் சுண்டெலிகளிலும் இந்நோய் நிகழ்வுகள் காணப்பட்டன. இரத்த அதிசர்க்கரை நிலையில் கணையத்திட்டுகளை ஆராயும் போது திட்டுகள் சிறியனவாகவும், குறைந்த எண்ணிக்கையிலும் ஒரு மையக்கரு கொண்ட வெள்ளணு செல்கள் திட்டுகளைச் சுற்றியும், திட்டுகள் உள்ளேயும் காணப்படுகின்றன. இத்திட்டுகள் மாறுபட்ட வடிவம் கொண்டனவாக இருக்கின்றன. கணைய இன்சுலின் சிறப்பாகக் குறைவதற்குமுன் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் இயல்பாக உள்ளது. கணைய இன்சுலின் குறிப்பிடத்தக்க அளவு குறைந்த பின் சர்க்கரை ஏற்புத்திறனில் மாற்றம் ஏற்படுகிறது.

திட்டுகளைச் சுற்றி லிம்போசைட் வெள்ளணுக்கள் முற்றுகையிடும்போது சர்க்கரை ஏற்புத்திறனில் மாறுதல் தென்படவில்லை. செயல்குறைந்த 'பி' செல்கள் கணையத்தில் குறையும்போது இத்திறனில் மாறுதல் கவனிக்கப்பட்டது. இவ்வாய்விலிருந்து, மனிதரில் திடீரென்று தோன்றும் முதல் வகை நீரிழிவு, மறைமுகமாக முன்னேறும் கணையத் திட்டுகளின் அழற்சியினால் (Insulitis) உண்டாகலாம்.[13] மிக அண்மைக்காலத்தில் கணையத்திட்டு எதிர்ப்புப் புரதம் புட்டாளம்மை தாக்கப்பட்ட செர்மனியக் குழந்தைகளில் காணப்பட்டது. இப்புரதம் இரத்

தத்தில் 2–4 மாதங்கள் வரை தொடர்ந்து காணப்பட்டன.[18] இவர்களுடைய சர்க்கரை ஏற்புத்திறனில் மாற்றம் காணப் படவில்லை. ஆகவே, கணையத்திட்டு அழற்சி வைரஸ் நுண்மத் தாக்குதலுக்குப் பிறகு தற்காலிகமாகத் தோன்றலாம். கணையத்திட்டு அழற்சி நிகழும்போது பல சுண்டெலிகளில் சர்க்கரை ஏற்புத்திறன் மாறவில்லை. 200–ஆவது நாளில் சுண் டெலிகள் பெரும்பான்மையானவை முதல் வகை நீரிழிவுஉடையன வாகவும், ஏனையவை மற்றவகை நீரிழிவு உடையனவாகவும் மாறின. தன் எதிர்காப்பு இயக்கம் மூலம் உண்டாகும் கணையத் திட்டு அழற்சி, 'பி' செல்கள் அழிவு, திட்டுகளின் வடிவ அழிவுகள், செல்கள் வழியாகத் தோன்றும் எதிர்காப்புச் செயலில் மாற்றங்கள் ஆகியவை சுண்டெலிகளிள் முதல் வகை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும். மேலும், நிலை மாறிய பொருட் கள் இரத்த ஓட்டத்தில் கலப்பதினால் உண்டாகும் தன் எதிர் காப்பு இயக்க வழிமுறைகளும் இதனைத் தோற்றுவிக் கலாம். நிகோடினமைடு என்ற வைட்டமினை வழங்கும்போது ஸ்டிரெப்டோசொடசின் செலுத்தியபிறகு எலிகளில் தோன்றும் கணையத்திட்டு அழற்சியும், என்ஓடி சுண்டெலிகளில் தோன்றும் இதுபோன்ற அழற்சியும் தோன்றவில்லை.[18,31] இம்மருந்தின் செய்கையினை வரையறுத்துச் சொல்ல முடியவில்லை. என்ஓடி சுண்டெலிகளில் நிகோடினமைடு வழங்குவதால் ஏற்படும் நல்ல பயன், முதல் வகை நீரிழிவில் ஏற்படும் 'பி' செல்களின் சிதைவு ஆரம்ப நிலைகளில் மாறக்கூடியதென்பதனை உணர்த்துகிறது. மனித முதல் வகை நீரிழிவு நோயில் 10–20 விழுக்காடு நோயாளிகளில் 'பி' செல்களின் அழற்சி குணமடையும் தன்மை கொண்டதாக இருந்தது.

கணையத்திட்டு அழற்சி, பல நாளமில்லாச் சுரப்புகளுக்குத் தன் எதிர்காப்பு இயக்கம் பெற்ற நோயாளிகளிடமும் காணப் பட்டது.[32,33] பல வகை மிருகங்களிலும், மனிதரிலும் காணப் படும் தன் எதிர்காப்பு கணையத்திட்டு அழற்சிபோல் எதிர்காப்பு முறைகொண்டு கணையத்திட்டு அழற்சி உண்டுபண்ணப்பட்டது. செல் வழியாகவும்,[34] மேலும் எதிர்காப்புப் புரதங்கள் மூலமாகவும் தோன்றும்[35,36] தன் எதிர்காப்பு இயக்கம் இளமை நீரிழிவு

முதல் வகையில் காணப்படுகிறதென்று தெரிவிக்கப்பட்டது. இத்துறையில் நடந்துள்ள சிறப்புமிக்க ஆய்வுகள் தன் எதிர் காப்பு இயக்கம், 'பி' செல்களின் அழிவினை ஏற்படுத்துகின்றன என்பதனை வலியுறுத்துகின்றன. ஆனால், இச்செய்கையின் துல்லியமான வழிமுறைகள் குழப்பம் நிறைந்தனவாகத் தோன்றுகின்றன. இதுவரை முழுமையாக அறியப்படவில்லை.

'பி' செல்களை அழிப்பதில் லிம்போசைட் வெள்ளணுக்கள் பங்கேற்கின்றன என்பதற்கு வடிவமைப்பில் ஆதாரங்கள் கிடைப்பினும் மற்ற வழிமுறைகளை நிராகரிக்க முடியாது. பல்குணங்கள் கொண்ட பல்வேறு இடங்களிலிருந்து தோன்றும் 'பி' செல்களுக்கு எதிரான நச்சுகளின் தாக்குதல்களையும் கவனிக்க வேண்டும். எலி நச்சுகள் மனித முதல்வகை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கின்றன என்பதனைப் பற்றிய தகவல்கள் கிடைத்துள்ளன. [37,38,39] இவ்வகை நீரிழிவு, நோயாளிகள் இறந்த பிறகு நடந்தப்பட்ட சவப் பரிசோதனையில் கணையத்திட்டுகளின் அழற்சி காணப்படவில்லை.[37] சமீபத்தில் நியுமோசிஸ்டிக் காரணி நிமோனியாக் காய்ச்சலில் துன்புற்ற 4 நோயாளிகளுக்குப் பென்டமிடின் (Pentamidine) மருந்தினை வழங்கியதால் இன்சுலின் தேவையான முதல் வகை நீரிழிவு தோன்றியதாக ஆய்வுகள் கூறுகின்றன. [40] நச்சுத் தன்மையுள்ள உணவில் கூட்டுப்பொருட்கள் கீடோ அமில நிலை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும் காரணியாகவும் சொல்லப்படுகிறது.[41]

கணைய 'பி' செல்களின் சேதம், வைரஸ் நுண்மங்கள், இரசாயனங்கள் போன்றவற்றின் நேர்முகத் தாக்குதலினாலோ மறைமுகமாக எதிர்காப்பு இயக்கத்தைத் தூண்டுவதினாலோ ஏற்படலாமென்ற கருத்து வரவேற்கத்தக்கது.[42] பொய்யான கணையத்திட்டுகளின் சிதைவில் (Psuedo islets atrophy) இத்திட்டுகள் குளுக்ககான் செல்களைப் பெற்றிருக்கின்றன. 'பி' செல்களைப் பெற்றிருப்பதில்லை. இந்நிலை தீவிர வைரஸ் நுண்ம நீரிழிவில் ஏற்படுகிறது. ஒப்புக்கொள்ளப்பட்ட மரபுக்கு மாறாக, பெரும்பான்மையான இளமை முதல் வகை நீரிழிவு நோயாளிகள், நீரிழிவு நோய்த் தன்மையில் தீவிர ஆரம்பத்தினைப்

பெற்றிருப்பதில்லை. 'பி' செல்களின் அழிவு மேலும் கணையத் திட்டுகளின் அமைப்புக்களில் இளமை நீரிழிவில் காணும் மாற்றங்கள் ஏற்பட பலமாதங்களோ, ஆண்டுகளோ ஆகலாமென் பதற்கு மருத்துவமுறை [27] மற்றும் நோய்க்குறி [27] ஆதாரங்கள் உள்ளன. கணையத்திட்டு செல்களுக்குத் தன் எதிரிப்பு புரதங்கள் இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவாளரின் முதல் தர உறவினர்களில் நீரிழிவு அறிகுறிகள் தோன்றுவதற்கு 3 ஆண்டுகளுக்கு முன்பே காணப்படுகின்றன.[27] கணைய 'பி' செல்கள் திரும்ப உண்டாகும் திறன், விலங்குகளில் இனத்தினையும் [43,44,45,46,47], மரபு வழிப் பண்பினையும் [48] பொறுத்தது எனக் கூறப்படுகிறது. இவ்வகைத் திறன் மருத்துவமுறை நீரிழிவு தோன்றும் நேரத்தினையும் உருவெடுப்பதினையும் நிருணயிக்கின்றது. எதிர்காப்பு முறை கொண்டு ஆராயும்போது, லிம்போசைட் வெள்ளணுக்கள், மீதமுள்ள 'பி' செல்களின் அருகில் இல்லாமை மூல எதிர்காப்பு இயக்கம் குறைந்திருப்பதைக் குறிக்கிறது.

இயல்பான கணையத்திட்டுகளின் நல்வாழ்விற்குக் கணையத் திட்டுகளின் செல்களிடையே நெருக்கமும், உணர்வு பரிமாற்றங் களும் அவசியமென்பதனை ஓர்சி, மற்றும் உக்னர் இவர்களின் கோட்பாடு வலியுறுத்துகின்றது. [49,50] நீண்ட கால இளமை நீரிழிவில் கணையத்திட்டு அமைப்புகளில் ஏற்பட்டுள்ள முழுமை யான மாற்றம், மேலும் நாளச் சுரப்பி கணையப் பகுதியில் இன்சுலின்சுரப்பு செல்களான ஒரு சில 'பி' செல்களின் தோற்றம் பற்றிய கணிப்புகள் இளமை நீரிழிவின் நோய்இயல் பரிமாணங் களை அறிந்துகொள்ள வழிவகுக்கின்றன.

ஆகவே, முதல்வகை நீரிழிவு மனிதரில் தோன்ற சுற்றுப்புறச் சூழல் இன்றியமையாதவையெனத் தொற்றுநோய் ஆய்வுகள் புலப்படுத்துகின்றன.[51,52] வைரஸ் நுண்மங்களும், பலவகையான இரசாயனங்களும் கணைய 'பி' செல்களைத் தேர்ந்து தாக்கும் போது இந்நோய் தோன்றுகிறதென்று கூறப்படுகிறது. இவை தான் காரணிகள் என்று பகுத்துக்கூற இறுதியான ஆய்வுக் கணிப்புகள் குறைவாக உள்ளன. தன் எதிர்காப்பு இயக்கம் 'பி' செல்களை அழித்து முதல் வகை நீரிழிவு நோயினைத்

தோற்றுவிக்கிறதென்பதற்கு மருத்துவமுறை ஆதாரங்கள் உள்ளன.[51,53] டி. செல் (T. Cellls) வழித்தோன்றும் எதிர்காப்பு முறை எதிர்ப்புப் புரதங்கள் மூலம் ஏற்படும் எதிர்காப்பு முறை இரண்டும் ஒன்றுகூடி செயல்படுகிறதாவென்பதனை இவ்வகை நீரிழிவில் இதுவரை அறியப்படவில்லை. 'பி' செல்களின் அமைப்பிற்குச் சேதம் விளைவிக்க வைரஸ் நுண்மங்களோ, இரசாயனங்களோ எதிர்காப்பு இயக்கத்தைத் தூண்டுகின்றனவா என்ற வினாவை ஒருவர் எழுப்பலாம். வைரஸ் நுண்மங்கள் கணையத்திட்டுகளில் எதிர்காப்பு இயக்கத்தை ஊக்குவித்து முதல் வகை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கிறதென்பதற்கு ஆதாரங்கள் உள்ளன.[54,55,56]

## இன்சுலின் தேவையற்ற இரண்டாம் வகை நீரிழிவு

அதிக ஊட்டம், மரபு வழிப்பண்பு இவை இரண்டும் இரண்டாம் வகை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும் காரணிகளாகக் கூறப்படுகின்றன.[57] இவ்வகை நீரிழிவு உடைய 40 வயதுக்கு மேல் உள்ள நோயாளிகளில் 80 விழுக்காடு அதிக உடல் எடை கொண்டவர்களாக இருக்கிறார்கள். இக்கணிப்பு அதிக ஊட்டம் நீரிழிவினைத் தோற்றுவிப்பதில் முக்கியப் பங்கினை ஏற்கிறதென்பதனை விளக்குகிறது. முதலாம் மற்றும் இரண்டாம் உலகப் போர்களில் உணவுக்கு அளவு நிருணயித்திருந்ததால் நீரிழிவின் நிகழ்வு எண்ணிக்கை குறைந்து காணப்பட்டது.

ஒரே மாதிரி இரட்டையர்களில் ஏற்படும் நீரிழிவினை ஆராயும் போது இரண்டாம் வகை நீரிழிவு தோன்றுவதில் மரபுப்பண்பின் முக்கியத்துவம் தெரிந்துகொள்ளப்படுகிறது. இரண்டாம் வகை நீரிழிவு 45 வயதுக்குப்பிறகு இரட்டையர் ஒருவரில் ஏற்பட்டால் மற்ற ஒருவரிடமும் இந்நோய் தோன்றுகிறது. ஆராயப்பட்ட எல்லா இரட்டையர்களிலும் இத்தன்மை காணப்பட்டது. ஆனால், இரண்டாம் வகை நீரிழிவு 45 வயதுக்கு முன்பு இரட்டையரில் ஒருவருக்கு ஏற்பட்டால் ஆராயப்பட்ட இரட்டையர்களில் 50 விழுக்காடு இந்நோயினைப் பெற்றனர்[57] என்பது காணப்

பட்டது. இதிலிருந்து இளமை நீரிழிவு தோன்றிட சுற்றுப்புறச் சூழல் காரணமாக அமைகிறதென்பது தெரிகிறது. மேலும், நீரிழிவுத் தம்பதியருக்குப் பிறந்த குழந்தைகளிடமும், முதல்தர உறவினர்களிடமும் இரண்டாம் வகை நீரிழிவின் தாக்கம் தென்பட்டது. மரபு வகைத் தொடர்பு முழுவதுமாக அறியப்படவில்லை. ஏனெனில் இரண்டாம் வகை நீரிழிவு பல ஒன்றுபட்ட நோய்கள் அடங்கிய ஒரு நோய்க் கூட்டாகும். இந்நோய், மேலும் உடல் எடை அதிகரித்த அல்லது மெலிந்த நபர்களிடமும் தோன்றும். கணையத் திட்டுகளுக்கு எதிரான எதிர்ப்புப் புரதம் இரண்டாம் வகை நீரிழிவில் மிக அரிதாகக் காணப்படுகிறது[58]. இந்நீரிழிவில் கணைய 'பி' செல்கள் அளவு குறைவதில்லை.

40 வயதுக்கு மேற்பட்ட நபர்களில் இரண்டாம் வகை நீரிழிவு தோன்றுவது மரபுவகைப் பண்பு, உடல் அதிக எடை, அடிக்கடி மகப்பேறு, சில மருந்துகளை உட்கொள்வது ஆகியவற்றைப் பொறுத்ததாகும். கார்டிசால் போன்ற ஸ்டீராய்டுகள் நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும். இதுபோல், தயசைட் நீர்ப் பெருக்கிகள், டைபினைல் ஹைடன்டாய்ன், டயசாக்ஸைடு ஆகியனவும் இவ்வகை நீரிழிவில் தொடர்புபடுத்தப்பட்டுள்ளன. அதிர்ச்சி, காயம் போன்றவை நீரிழிவினை உண்டாக்குவதில்லை. இவற்றால் தற்காலிகமாக நீரிழிவு நிலை அதிகப்படுத்தப்படலாம். மேலும் மறைந்துள்ள நீரிழிவினை இந் நிலைகள் வெளியாக்கிட உதவும்.

இன்சுலின் ஏற்பிகளின் எண்ணிக்கை மற்றும் பண்பு போன்றவற்றின் கோளாறுகள் அல்லது இன்சுலின் தாக்கத்திற்கு இசைவுடைய இசுக்களில் இன்சுலின் இயக்கத்தை வெளிப்படுத்த தேவையான தாதுப்பொருட்களின் இணைவில் ஏற்படும் கோளாறு போன்றவை நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கலாம்.[59]

வயதான, தானாகவே உடல் எடை மிகும் விலங்குகளிலும், மரபுவழித் தொடர்புடைய பருமன் கொண்ட கொறிக்கும் விலங்குகளின் கொழுப்புச் செல்களின் குளுகோசு பயன்பாட்டுத்

திறன், போதுமான இன்சுலின் இருந்த நிலையிலும் குறைவாகக் காணப்பட்டது.[60] அதாவது இன்சுலினுக்கு எதிர்ப்பு இருந்தது. பருமனான எலிகளோ, மனிதர்களோ இன்சுலின் எதிர்ப்பினை நிவர்த்தி செய்ய இயற்கையாகவே அதிக அளவு இன்சுலினைப் பெற்றவர்களாயிருக்கிறார்கள்.[61] இவர்களின் கணையம் அதிக அளவு இன்சுலினைச் சுரப்பதால் காலப்போக்கில் கணைய 'பி' செல்களின் இன்சுலின் உற்பத்தித் திறன் குறைந்து வலுவிழந்து விடுகிறதென்பதும், இதுவே இரண்டாம் வகை நீரிழிவு தோன்றக் காரணமாகவும் கூறப்படுகின்றது.[62]

இன்சுலின் ஏற்பிகள் (Insulin Receptors) நீரிழிவு நோயில் மாறுதலடைந்துள்ளனவென்பது நன்கு உறுதிப்படுத்தப் பட்டுள்ளது.[58] பொதுவாக இன்சுலின் ஏற்பிகள் இன்சுலின் அளவுக்குத் தக்கவாறு தலைகீழ்விகிதத்தில் எண்ணிக்கையில் மாறுதலடைகின்றன. ஏனெனில், இன்சுலினே தன் அளவுக்குத் தக்கவாறு இன்சுலின் ஏற்பிகளின் எண்ணிக்கையினை மட்டுப் படுத்தலாம். உடல் எடை அதிகரிப்பிலும் இரண்டாம் வகை நீரிழிவிலும் பிளாசுமாவில் அதிக அளவு இன்சுலின் காணப்படு வதால் இன்சுலின் ஏற்பிகளின் எண்ணிக்கை குறைந்து காணப் படுகிறது. வகை 'பி' என்று அழைக்கப்படுகின்ற அரிதான அகன்தோசிஸ் நைக்ரிகான்ஸ் (Acanthosis nigricans) என்ற நுண்மத்தால் உண்டாகும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு நீரிழிவு நோயில், இன்சுலின் ஏற்பிகளின் எதிர்ப்புப் புரதம் காணப்படுகிறது. வகை 'ஏ' என்ற நீரிழிவில் இன்சுலின் எதிர்ப்புக்குரிய காரணம் இன்சுலின் ஏற்பிக்கு அப்பால் இருந்தது. இக் காரணம் செல் களின் வளர்சிதை மாற்ற இயந்திரத்தில் இருக்கலாம்.[63]

### நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும் ஹார்மோன்கள்

1936-இல் ஹவுச்சே என்பவரின் ஆய்வுகள், பிட்யூட்டரி சுரப்பியின் நீக்கமானது, நாய்களில் நீரிழிவினை நிவர்த்தி பண்ணியதென்றும், முன்புறப் பிட்யூட்டரி வடிச்சாறு நீரிழி வினை மிகைப்படுத்தியதென்றும் புலப்படுத்தின.[64,65] இதுவே நீரிழிவுக் காரணிகள் பற்றிய ஆய்வில் திருப்பமாக அமைந்தது.

1937இல் எங்க் என்பவர் நாய்களுக்கு முன்புற பிட்யூட்டரி வடிச்சாறு நீண்ட நாள்கள் வழங்கி நிரந்தர நீரிழிவு நோயினை உண்டாக்கினார்.[66] பிறகு அட்டிரனல் புறணியும் மற்றும் பிட்யூட்டரியும் இன்சுலினுக்கு எதிரான வினைகளைத் தூண்டுகின்றன என்பது தெரிய வந்தது[67] இதைத் தொடர்ந்து புதிய கருத்துக்கள் தோன்றின. நீரிழிவு நோயானது இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் மட்டுமல்லாது சில ஹார்மோன்கள் (வளர்ச்சி ஹார்மோன், குளுகோகார்டிகாய்டுகள், குளுக்ககான்) அதிகரிப்பிலும் ஏற்படுகிறதென்ற கருத்து வலுப்பெற்றது. இந்த ஹார்மோன்களின் அதிசுரப்பு பெரும்பான்மையான நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் ஏற்படுவதில்லை. ஆனால் சில நோயாளிகளிடம் இது காணப்படுகிறது. வளர்ச்சி ஹார்மோனும், முன்புறப் பிட்யூட்டரி சுரப்பியின் நீரிழிவு பெப்டைடுகளும் சிலவகையான நீரிழிவு நோயினைத் தோற்றுவிப்பதில் காரணிகளாக அமைந்துள்ளன.[68,69,70] பிளாஸ்மா குளுக்ககான் அளவு நீரிழிவு நோயில் அதிகரித்துக் காணப்படுகிறது.[58] நீரிழிவு நோயில், கணையத் திட்டுகளின் குளுக்ககான் சுரக்கும் ஆல்பா செல்களின் செயல மாற்றம் காணப்படுகிறது. இயல்பாக, அதிசர்க்கரை பிளாசுமா, குளுக்ககான் அளவினைக் குறைக்கும். இச்செய்கை நீரிழிவு நோயில் பழுதடைந்துள்ளது. குளுகோசினை வாய்வழியாக வழங்கிய பிறகு எதிர்பார்ப்பிற்கு மாறாக குளுக்ககான் அளவு நீரிழிவில் உயர்கிறது. ஆல்பா செல்கள் ஆர்ஜினின் அமினோ அமிலத்திற்கும் மற்றும் புரத உணவுக்கும் அதிகரித்த எதிர்ச்செயலைக் காட்டுகின்றன.[71] நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு இன்சுலின் செலுத்தும் போது குளுக்ககான் அளவு குறைந்து விடுகிறது.[72] ஆகவே, நீரிழிவு நோயினைத் தோற்றுவிப்பதில் இன்சுலினைத் தவிர இதர ஹார்மோன்களின் பங்கினையும் புறக்கணிக்க முடியாது.

## நீரிழிவுடன் தொடர்புடைய நோய்க்குறிகள்

நீரிழிவு நோய்க்குறிக்கு உரித்தான ஒரு முக்கியமான வினையாவது இரத்த தந்துகிகளின் அடித்தளச் சவ்வானது

கெட்டிப்படுவதாகும். இது நீரிழிவின் ஆரம்பநிலையில் தோன்றுகிறது. இந்நோய்க்குறி மாற்றமே நீரிழிவில் ஏற்படும் இரத்தக் குழாய்ச் சிக்கல்களுக்குப் பொறுப்பேற்பதாக உள்ளது. இது தொடர்பாக உரிய காலத்திற்கு முற்பட்ட தமனிக் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் (Premature atherosclerosis) குளாமுலொ தந்துகிகளின் தடிப்பு, விழித்திரை நோய், நரம்பு நோய், கைகால்களில் புண் அழுகலுடன் கூடிய உடல் உட்கூற்றழிவு (gangrene) போன்றவை தோன்றுகின்றன. இயல்பாக மனிதர்கள் மற்றும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் தந்துகிகளின் அடித்தளச் சவ்வுகளின் வேதி அமைப்பு ஆய்வுகளின் நல்ல முன்னேற்றம் கண்டிருந்தாலும்[73] இம்மாற்றங்கள் இன்சுலின் பற்றாக்குறையினாலா அல்லது ஆரம்ப நோய்க்காரணி தொடர்பினால் ஏற்படுவதா என்பது தெரியவில்லை. இயல்பற்ற இரத்தக் குழாயின் ஊடுருவ இடந்தரும் இயல்பின் ஆரம்ப அறிகுறி சிறுநீரில் புரதம் தோன்றுவதாகும்.[74]

குளுகோசு அல்லது பாஸ்போ குளுகோசு செவ்விள ஹீமோகுளோபினிலுள்ள இறுதிவேலின்அமினோ அமிலத்துடன் இணைவதால் கிளைகாசிலேடட் ஹீமோகுளோபின் உண்டாகிறது. இது ஹீமோகுளோபின் ‘ஏ 1 சி’ ஆகும். இதனைத் துல்லியமாக அளவிடலாம். இப்புரத அளவு இரத்த குளுகோசு அளவுக்குத்தக்கவாறு மாறுவதாலும், இப்புரத அரை வாழ்வு நீண்ட காலமாதலாலும், ஹீமோகுளோபின் ‘ஏ 1 சி’ அளவீடு நம்பகமாக இரத்தச் சர்க்கரை அளவினையும். நீண்ட காலம் இரத்தச் சர்க்கரை கட்டுப்பாட்டில் உள்ளதா என்பதனைக் கணக்கிட ஏற்றமுள்ள முறையாக உள்ளது.[58] நீரிழிவில் தோன்றும் நரம்புப் பாதிப்புகள், கண்வில்லை இறுக்கம் (cataract) ஆகியன குளுகோசு நரம்பு கண்வில்லைப் புரதங்களுடன் சம இணைப்பு கொள்வதால் ஏற்படலாம். இச்சமஇணைப்பு குளுகோசுக்கும் ஹீமோகுளோபினுக்கும் இடையே நிகழும் இணைப்பினை ஒத்ததாக உள்ளது.[57] சார்பிடால் தேக்கமும், இதனால் நிகழும் சவ்வூடு பரவு வீக்கமும் இப்பாதிப்புகளை ஏற்படுத்தும் காரணிகளாக ஊகிக்கப்படுகின்றன.[58]

## References


1. Gepts, W (1983) In: Diabetes, 1982 (Ed), E.N. Excerpta Medica, Amsterdam p. 99-106

2. Gepts, W (1965) Diabetes, 14: 619-633

3. Rahier, J, Wallon, J and Gepts, W; (1981) Diabotologia, 21: 318-319 (abstract).

4. Rahier, J; Wallon, J; Loozen, S; Lefevre, A. Gepts, W and Haot, J; J. Clin. Endocrinol. Metab (In Press).

5. Rahier, J: Goebbels, R.M. and Henquin, J.C: Diabetes (In Press).

6. Stefan, Y; orci, L: Malaisse-Lagai, Perrelet A: Patel, Y and Unger, R.H. (19<2) Diabetes, 31. 694-700.

7 Gepts, W and De M y, J (1978) Diabetes, 27, Suppl. 1, 251-26 .

8. Beischer, W; Raptis, Keller, L; Heinze, E; Schroder, K E and Pfeiffer, E.F: (1975) Diabetologia, 11: 332 (abstract).

9. Block, M.B: Rosenfield, R.L. Mako. M.E; Steiner.F.F; and Rubenstein, A.M (1973) N. Engl. J. Med. 288; 1144-1148.

10. Faber, O.K. Binder, C; Muritzen, T. and Heding, L.G. (1976) Diabetes, 25: suppl. 362.

11. Heding, L.G. and Rasmussen, S.M(1975) Diabetologia, 11: 201-206.

12. Cahill, G.F. and Mc. Devett, H.D, (1981) N. Engl. J. Med. 304, 1454.

13. Tarui, S; Namba, M. Yamada, K and Nonaka; K(1983) In: Dıabetes, 1982 (Ed) Mngola, E.N. Excerpta Medica, Amsterdam pp. 107-115.

14. Yam, J.W, Austin, M; Onodera, T. and Notkind, A.L (1979) N. Engl. J. Med. 300; 1173.

15. Dodge, J. A. and Laurence, K.M. (1977) Arch. Dis child 52, 411.

16. Professor, P.R. and karam, J.H(1978) J.A.M. 239; 1148.

17. Champsur, H.F; Battazzo, G.F. Bertrams, J. Assan, R; and Bach,c (1982), J. Pediat, 100; 15.

18. Craighead, J.E. and Mclane, M.F (1968) Science, 162; 913.

19. Rayfield, E.J. Gorelkin, L; Curnow. R.T. and Jahrling, P.B (1976) Diabetes 25; 623.

20. Onodera, T; Jenson, A.B; Yoon, J.W; and Notkins, A.L; (1978) Science, 201; 529.

21. Burgess, J.A; Kirkpatrick, K. L. and Menser, M.A (1974) Med J. Aust, 2; 706.

22. Gando O.P; Soeldner, J.S. Gleasom, R.E; Smith, T.M; Kilo, C; and williamson, J.R (1977) Diabetes, 26; 469.

23. Tarui, S. Toyoshima, H, Namba, M and Nonaka, K (1981) In: Proceedings Third Symposium on Diabetes Mellitus in Asia and Oceania (Eds) Melish, J.S. Hanna, J. and Baba. S. Excerpta Medica, Amsterdam p. 219.

24. Kımto, K(1981) J. Japan. Diab. Soc. 24; 1028.

25. Minakami, H; I *at al* (1982) J. Japan. Diab. Soc. 25; 625

26. Kitagawa, T. Mano, T. and Fijita, H(1082) Oral presentation in 11th congress of International Diabetes Federation, Nairobi, Kenya.

27. Gorsuch, A.N; Spencer, K.M. Lister, J; Mcnally, J. M; Dean, BM. and Bottazzo, G.F. (1981) Lancet ii; 1363-1365.

28. Nakhooda, A.F; Like, A. A; Chappel, C.L; Murray, F.T. and Marliss, E.B. (1977) Diabetes 26; 100.

29. Makino, S, Kunimoto, K. Muraoka, T. Mizushima, Y. Katagiri, K and Tochimo. Y (1980) Exp. Anim. 29.I

30. Helmke, k. Otten. A and willems, W. (1980) Lancet ii. 211.

31. Yamada, K, Nonaka, K; Hanafusa, T; Miyazaki, A; Toyoshima, H, and Tarui, S(1982) Diabetes 31; 749.

32. Crooke, A.C. and Russel, D.A (1935) J. Path. Bact 40; 255.

33. Susman, W. (1930) J. Path. Bact 33, 749-760.

34. Nerup, J; Anderson. O; Bendixen, G; Edberg, J and Populsen, J.E. (1971) Diabetes 20; 424-427.

35. Botazzo, G. F; Florin-Christensen. A. and Doniach, D(1980) Lancet, 1; 668-672.

36. Botazzo, G. F; Dean, B.M. Gorsuch, A.N. Cudworth, A.G. and Doniach, D (1980); Lancet, i; 668-672.

37. Karam, J; Prosser, P. R. and Lewith, P.A. (1978) N. Eng. J. Med. 299; 1191

38. Miller, L.V. Stoker, J.D and Silipat, C(1978) Diabetes care, 1; 73-76.

39. Pont, A; Rubino, J.M; Bhisop, D. and Peal, R (1979) Arch. Intern. Med. 139; 185-187.

40. Bouchard, ph; Sai, P; Reach, G; Caubarriere, I; Ganeval, D. and Assan, R; (1982) Diabetes 31; 40-45.

41. Helgason, T. and Jonasson, M.R(1981) Lancet, ii, 716-720.

42. Toniolo, A; Onodera, T.; Yoon, J.W. and Notkins, A.L (1980) Nature 288; 383-385,

43. Allen, F.M (1922) J. Metab. Res, 1; 5-41.

44. Homans, J (1915) J. Med. Res. 33; 1-51.

45. Lazarus, J.S. and Volk, B.W(1959) Arch. Pathol. 67 456-467.

46. Marx, M; Schmidt, W and Goberna, R (1970) Z. Zillforsch. Mikrosk Anat 110; 569-587.

47. Orci, L; Baetensa, D; Ravazzola, M; i Stefan, L and MalaisseLagae, F (1976) Life Sci. 19; 1811-1816.

48. Helloerstrom, C and Anderson, A (1976) Acta Endocrinol. 205; Suppl 205, 145-158.

49. Orci, L. and Ugner, R.H. (1975) Lancet, 2; 1243-1244.

50. Orci, L. and Ugner, R.H. (1977) Diabetes, 26; 241-224.

51. Craighead, J.E. (1978) New Engl. J. Med. 299; 1439.

52. Pyke D.A. and Nelson, P.G. (1976) In: The Genetics. of the Diabetes mellitus, Springer-Verlag, Berlin, p. 193.

53. Cudworth, A.G. (1978) Diabetologia, 14; 281.

54. Dafoe, D.C. Naji, A and Barket, C.F. (1981) Trans. Proceedings 13(1); 829.

55. Buschard, K; Rygaard, J. and Lund, E. (1976) Acta Path. Microbiol. Scand. 84; 299.

56. Onodera, T; Ray, U.R. Melex; K.A; Suzuki, H; Toniolo. A and Notkins, A.L. (1982) Nature, 297; 66.

57. Scto, R.B.(1978) In: Price's Text book fo the practice of Medicine 12th Edition. ELBS and oxford Univ, Press, Norfold, p. 435.

58. Larner, J. (1980) In: Goodman and Gilmans' The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Co, New York, pp. 1497-1523.

59. Rubenstein, A.H, Herwitz, A.L. and Steiner, D.F(1975) In: Diabetes, its physiological and Biochemical Basis. (Ed.) Valance Owen J. MTP, Lancaster, p.1.

60. Czech, M.P., Richardson, D.K. and Smith C.J (1977 Metabolism 26; 1057.

61. Garrat, C.J. Hubbard, R.E. and Ponnudurai, T.B (1980) In: Progress in Medicinal Chemistry Vol. 17 (Eds) Ellis, G.P. and West, G.B. Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, p. 132.

62. Keele, C. and Neil, E. (1979) In: Samson Wrights Applied Physiology, 12th Edition, Oxford University. Press, Delhi, p. 492.

63. Bar, R.S. and Roth, J. (1977) Arch Intern. Med. 137 474-481.

64. Haussay, B.A. (1936) N. Engl. J. Med. 214; 961-971

65. — (1936) Ibid 214: 971-981.

66. Young F.G. (1937) Lancet, 2,372-374.

67. Long, C.N.H. and Lukens, F.D.W. (1936) J. Exp. Med 63:465-490.

68. Louis, L.H., Conn. J.W. and Minich, M.C. (1966) Metabolism, 15;309-324.

69. Botnstein, J. (1978) Trends Biochem. Sci. 3; 83-86.

70. Lostroh, A.J. and Krahl, M.E. (1978) Diabetes 27; 597-598.

71. Ugner, R.H. and Orci L. (1977) Arch Intern. Med. 137:482-491.

72. Raskin, P and Ugner, R.H. (1978) Diabetes, 27;411-419

73. Miller, E.J. (1978) In: Biology and Chemistry of Basement membranes (Ed) Kepalides, N.A; Academic Press, New York. pp. 265-278.

74. Cahill, G.F. Jr. (1978) Johns Hopkins Med. J. 143; 155-159.

75. Peterson, C.M. and Jones, R.L. (1977) Ann. Intern. Med. 87:489-491.

# 3. இன்சுலின்

## கணையம்

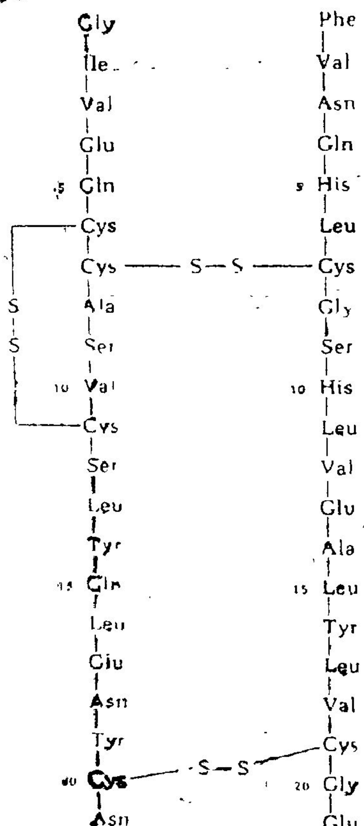
கணையத்தில் லாங்கர்ஹான்ஸ் திட்டுகள் ஹார்மோன்களை உற்பத்தி செய்வதாக உள்ளன. இத்திட்டுகள் எபிதீலியல் செல்களினால் ஆனவையாகும். திட்டுக்களின் பீட்டா செல்கள் (பி செல்கள்) இன்சுலின் ஹார்மோனையும் ஆல்பா செல்கள் குளுக்ககான் ஹார்மோனையும் உற்பத்தி செய்கின்றன. இத்திட்டுகளில் டெல்டா செல்களும் உள்ளன. இவற்றின் செயல்கள் தெரியவில்லை.

## பீட்டா செல்கள்

லாங்கர்ஹான்ஸ் திட்டுகளில் உள்ள பீட்டா செல்களின் முக்கியப் பணிகள் இன்சுலினை உற்பத்தி செய்வதும், சேமிப்பதும், தேவையான நேரத்தில் தேவையான அளவு இன்சுலினை வெளியிடுவதுமாகும். பீட்டா செல்களில் இன்சுலின் மூலகத்தை உற்பத்தி செய்வதற்குரிய உயிர் நொதி அமைப்புக்களும் இவற்றைச் சேமிப்பதற்காகக் குறுமணியாக்க வல்ல கட்டமைப்புகளும், தேவைக் கேற்ப இன்சுலின் சுரப்பு அளவினை நிருணயிக்கக் குளுகோசு அடர்த்தியினை அறிய வல்ல ஏற்பிகளும் உள்ளன.[1] மேலும், இச்செல்கள் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டவல்ல குறிகளை ஏற்று, இன்சுலினை வெளியிடவல்ல அமைப்பினையும் பெற்றுள்ளன.

## இன்சுலின் உற்பத்தி

இன்சுலின் உற்பத்தி தனித்தனியாக உண்டு பண்ணப்பட்ட 'ஏ' பாலிபெப்டைட் சங்கிலித் தொடரையும், 'பி' பாலிபெப்டைடு சங்கிலித் தொடரையும் இணைப்பதால் ஏற்படுகிறதென்ற கருத்து ஆரம்ப காலங்களில் நிலவியது. ஆனால், தற்போதைய கருத்தானது, இது இயக்கமற்ற சைமொசனாக




படம்-1
இன்சுலின் வடிவமைப்பு

(Zymogen) ஒரு சங்கிலித் தொடர் கொண்ட முன்னோடி இன்சுலினாக (Pro-insulin) உற்பத்தி செய்யப்படுகின்றது. முன்னோடி இன்சுலினானது புரதச் சிதைவு நொதிகளினால் இயல்பு இன்சுலினாக மாற்றப்படுகிறது.

**இன்சுலின் வடிவமைப்பு**

இன்சுலின் ஒரு புரத ஹார்மோனாகும். இன்சுலின் ஏ, பி என்ற பாலிபெப்டைடு சங்கிலிகளினால் ஆனது. ஏ சங்கிலியில் 21 அமினோ அமிலங்களும், 'பி' சங்கிலியில் 30 அமினோ அமிலங்களும் உள்ளன. இந்த இரு சங்கிலிகளும் இரு டைசல்பைடு என்ற பாலத்தினால் இணைக்கப்பட்டுள்ளன. இன்னுமொரு டைசல்பைடு பாலம் ஏ சங்கிலியில் உள்ளது. இதன் தோற்றம் படம் 1-இல் காட்டப்பட்டுள்ளது.

மனித இன்சுலினும், பன்றி இன்சுலினும் அமைப்பில் அனேக மாக ஒரே மாதிரியாக உள்ளன. 'பி' சங்கிலித் தொடரில் மனித இன்சுலினில் கார்பாக்சி முனையில் 30–ஆவது அமினோ அமிலம் திரியோனினாக உள்ளது. பன்றி இன்சுலினில் இது அலனினாக இருக்கிறது. பன்றி இன்சுலினில் பி சங்கிலியின் கார்பாக்சி முனை அமினோ அமிலத்தை (அலனின்) கார்பாக்சி பெப்டிடேஸ் உயிர் நொதி கொண்டு நீக்கும்போது உண்டாகும் விளை பொருள் (ஒரு அமினோ அமிலம் குறைந்தவை) மனித இன்சுலினை ஒத்தும், இயக்கமுள்ளதாகவும் உள்ளது. பன்றி திமிங்கிலம், நாய் ஆகியவற்றின் இன்சுலின்கள் ஒரே அமைப்பு வுடையனவாக உள்ளன. செம்மறி ஆடு, குதிரை, பசு ஆகிய வற்றின் இன்சுலின்கள் பன்றி இன்சுலினிலிருந்து 'ஏ' சங்கிலியில் 3 அமினோஅமிலங்களில் மாறுபடுகின்றன. ஏனைய இனங்களின் இன்சுலின்கள் 51 மொத்த அமினோ அமிலங்களில் 29 அமினோ அமிலங்கள் வரை மாறுதலடைகின்றன. ஒரே எலியின் கணையத் திலிருந்து இருவகை இன்சுலின்கள் பெறப்பட்டன. இவை ஏ சங்கிலியில் ஒரே ஒரு அமினோஅமிலத்தில் (லெசின் அல்லது மெதியோனின்) வேற்றுமை கொண்டது. சிலவகை மீன்களின் கணையத்தில் ஒன்றுக்கு மேற்பட்ட இன்சுலின்கள் காணப் பட்டன. இவை 'ஏ' சங்கிலியிலும், 'பி' சங்கிலியிலும் மாறுத லடைந்தன. அமினோ அமிலங்களில் ஆரம்பநிலை வடிவமைப் பில் (primary structure) அதிக மாறுதல்கள் தோன்றினாலும், இன்சுலின்கள் ஒரு குறிப்பிட்ட எடைக்கு உயிரியல் இயக்கம் என்பதில் வியக்கத்தக்க அளவு ஒரே மாதிரி உள்ளன.

பலவகையான இரண்டாம் நிலை வடிவமைப்புகள் இன்சுலி னுக்குத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன. ஆனால், ஒளிச்சுழல் பரவு வகை (optical rotatory dispersion) மூலம் குறைந்தபட்சம் 20% இன்சுலின் மூலகங்கள் வலத்தன்மையுள்ள திருகு சுழல் (helical) அமைப்பினைப் பெற்றுள்ளன என்பது தெரிவிக்கப்பட்டது. இவ்வமைப்பு முக்கியமாக 'பி' சங்கிலியில் தென்படுகிறது.

இன்சுலின் மூலகத்தின் குறைந்தபட்ச மூலக்கூறு எடை 6000. வெப்பம், ஹைட்ரஜன் அயனி செறிவு எதிர் நிகர் மடங்கென் (pH), இன்சுலின் செறிவு போன்றவற்றைப் பொறுத்து இன்சுலின் பல்லடுக்கு வடிவங்களில் (polymeric forms) தோன்றலாம். இயற்பு முறை கொண்டு கணக்கிட்டதில் இன்சுலின் மூலக்கூறு எடை 12000-இலிருந்து 48,000 வரை மாறுவதாகத் தெரியவந்தது. இன்சுலின் மூலக்கூறின் துத்தநாக அளவைப் பொறுத்து மூலக்கூறு எடை மாறுகிறது. துத்தநாகச் செறிவில் மூலக்கூறு எடை 3,00,000 வரை உயருகிறது. இயல்பான உடல் இயக்க நிலைகளில் இன்சுலின் மூலக்கூறு எடை உறுதியாகத் தெரியவில்லை.[2] பலவகையான உடல் இயக்கச் சூழலில் இன்சுலின், ஒன்றைவிட அதிகப்படியான பல்லடுக்கு வடிவங்களில் தோன்றுகின்றதா என்பதும் தெரியவில்லை.

இன்சுலின் மூலகத்தில் உயிரியக்கப் பகுதியினைத் தெரிந்து கொள்ளப் பலதரப்பட்ட முயற்சிகள் மேற்கொள்ளப்பட்டன. பக்கச் சங்கிலியினை நிதானத்துடன் மாற்றியும், புரதச் சிதைவு நொதிகளைக் கொண்டு இன்சுலின் மூலகத்தைக் குறைவாகச் சிதைத்தும் ஆராயப்பட்டன. சங்கிலிகளின் முனைகளில் உள்ள அமினோ அமிலங்களின் அமினோத் தொகுதிகள் லைசின் துகள்களின் எப்சிலான் அமினோத் தொகுதி போன்றவற்றை அசிடைல் ஏற்றம் செய்யும்போது உயிரியல் இயக்கம் மாறுவதில்லை' ஆகவே. இவ்வகை அமினோத் தொகுதிகள் இன்சுலின் உயிரியல் இயக்கத்திற்குத் தேவையற்றதாகத் தெரிகிறது. 'ஏ' சங்கிலியின் முனையில் உள்ள அஸ்பார்ஜின் அமினோஅமிலத்தின் (21-ஆவது அமினோ அமிலம்) அமைடுத் தொகுதியின் நீக்கம் பாதிப்பு ஏற்படுத்துவதில்லை. ஆனால், இவ்வமினோ அமிலத்தை நீக்கும்போது உயிரியல் இயக்கம் மறைந்துவிடுகிறது. இன்சுலின் மூலகத்தில் உள்ள பாதி கார்பாக்சித் தொகுதிகளை எஸ்டர்களாக (Esters) மாற்றும்போது இயக்கம் மாறுவதில்லை. ஆனால், பாதி அளவுக்கும் கூடுதலாக இவ்வினை நடந்தால் இயக்கமற்ற இன்சுலின் உண்டாகிறது. 'பி' சங்கிலியிலிருந்து 7

அமினோஅமிலங்களை நீக்கும்போது இயக்கம் அழிந்துவிடுகிறது. அமினோ முனைகளில் (இடமுனை) உள்ள சில அமினோ அமிலங்கள் உயிரியல் இயக்கத்திற்குத் தேவையில்லை. செரின், திரியோனின் போன்ற அமினோ அமிலங்களின் ஹைட்ராக்ஸில் (Hydroxyl) தொகுதிகளைச் சல்பேட்டுடன் இணைக்கும்போது இயக்கம் மாறுவதில்லை. ஆனால், ஒளி ஆக்ஸிஜனேற்றத்தினால் (Photo-oxidation) ஹிஸ்டிடின் சிதையும்போது உயிரியல் இயக்கம் சிதைகிறது. இன்சுலின் பக்கச் சங்கிலிகளை இயக்க மாற்றமில்லாது மாற்றலாம். ஆனால், இவ்விடங்களில் பெரிய மூலக்கூறு இணைவதால் உண்டாகும் அணு இருக்கைநிலைத் தடை (Stearic hinderanc.) இன்சுலின் இயக்கத்தை அழிக்கிறது.

இன்சுலின் இயக்கத்தினைப் பாதிக்கின்ற மாறுதல்கள் இன்சுலினது இரண்டாம் நிலை, மூன்றாம் நிலை வடிவமைப்புகளில் பெரிய மாறுதல்களை உண்டுபண்ணுகின்றன. இதனை மாறுபட்ட பகுப்பு வீழ்ச்சி வேகம், ஒளிசுழல் பரவு வகை ஆகியவை மூலம் அறியப்பட்டுள்ளது. ஒரு குறிப்பிட்ட இன்சுலின் பகுதியில் இணைந்து இயக்கத் தடையினை உண்டுபண்ணும் பொருளின் திறன் பொதுவான ஒட்டு மொத்த மாறுதல்களை இன்சுலினில் உண்டுபண்ணுவதால் ஏற்படலாம். உயிரியல் இயக்கத்திற்கு இப் பகுதிகள் கருமையம் என்பதனைத் தெரிவிக்காது.

ஒரு மூலக்கூறு இன்சுலினில் ஒரு டைரசின் அமினோ அமிலக் கூறினை அயோடினேற்றம் (Iodination) செய்யும்போது இயக்கம் மாறுவதில்லை. அயோடினேற்றச் செயல் படிப்படியாக அதிகரிக்கும்போது இன்சுலின் இயக்கமும் படிப்படியாகக் குறைகிறது

இன்சுலின் புரத ஹார்மோனாக இருப்பதால் வாய்வழியாக வழங்கும் போது உணவுப்பாதையின் புரத அழிவு நொதிகளால் சிதைக்கப்படுகிறது. ஆகவேதான் இன்சுலினை வாய்வழியாக. வழங்குவதில்லை. டைசல்பைடு பாலங்களை காரம் அல்லது ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்கிகளினால் பிளக்கும்போது இன்சுலின் உயிரியல் இயக்கம் முடங்கி விடுகிறது. சங்கிலிகள் ஏ,பி இவ்விரண்டி

லிருந்தும் தயால் (-SH) தொகுதிகள் பழுதுபடாமலிருந்தால் மிதமான ஆக்ஸிஜனேற்றி உதவியுடன் இயல்பான இயக்கமுள்ள இன்சுலின் பெறப்படுகின்றது.

**பீட்டா செல்களின் உள்ளமைப்பியல் [3, 4]**

பால் கொடுக்கும் விலங்குகளில் லாங்கர்ஹான் திட்டுகள் சுரக்கும் தன்மையுள்ள கணையப் பகுதிகள் அனைத்திலும் பரவிக் கிடக்கின்றன. இத்திட்டுகளின் எடை இனத்துக்கு இனம் மாறுபட்டாலும் பால்கொடுக்கும் மிருகங்களின் லாங்கர் ஹான்ஸ் திட்டுகளின் எடை தோராயமாக ஒரு திட்டுக்கு ஒரு மைக்ரோகிராம் காய்ந்த எடை என்ற ஒரே மாதிரியான விகிதத்தில் காணப்படுகிறது. இன்சுலின் உற்பத்தி செய்யும் கணையத் திட்டுகளின் பீட்டா செல்களின் செறிவு ஒருவகையிலிருந்து மற்றொரு வகைப் பிராணிகளில் மாறுதல் அடைகிறது. சுண்டெலி களின் கணையத்திட்டுகளே பீட்டா செல்களின் அதிகச் செறிவு (தோராயமாக 80%) கொண்டவையாக உள்ளன ஆகவேதான் சுண்டெலிகளின் கணையத்திட்டுகள் உயிர்வேதியியல் ஆய்வுகளுக்குப் பயன்படுத்தப்படுகின்றன. தனிப்பட்ட பீட்டா செல்கள் பிளாஸ்மா சவ்வுகளின் ஒரு குறிப்பிட்ட முனையில் இணைந்து நேரடித் தொடர்பு கொண்டதாக இருக்கலாம். திட்டுகள் அதிக அளவு இரத்த நாளத்தால் பின்னப்பட்டவை. தந்துகிகள் பீட்டா செல்களிலிருந்து இரண்டு அடித்தளச் சவ்வுகளினால் பிரிக்கப்பட்டுள்ளன. இதுபோன்ற அமைப்புகள் இன்சுலினை வெளியாக்குவதில் ஆற்றும் பங்கு புலப்படவில்லை. மையலின் உறையில்லாத நரம்புகள் (Unmyelinated nerves) கணையத்திட்டுகளில் உள்ளன. நரம்பு இழைகளுக்கும், பீட்டா செல்களுக்கும் இடையே நரம்புச் சந்திகள் (Synapses) காணப்படலாம்.

கணைய லாங்கர்ஹானின் பீட்டா செல்கள் மற்றைய சுரக்கும் தன்மையுள்ள செல்களின் தோற்றத்தைப் பெற்றுள்ளன.

பீட்டா செல்களின் அமைப்பு படம் 2-இல் விளக்கப்பட்டுள்ளது. பீட்டா செல் அமைப்பில் கருமையம் (Nucleus), மைட்டோ காண்டிரியா, ரைபோசோம்கள், லைசசோம்கள், என்டோ பிளாஸ்மிக் ரெடிகுலம், கோல்கி அமைப்பு, இன்சுலின் சேகரிப் புக் குறுமணிகள் ஆகியவை உள்ளன.

பீட்டா குறுமணிகளை உண்டாக்குவதில் கோல்கி அமைப்பு (Golgi apparatus) பங்கு பெறுகிறதென்பதை 1944-ஆம் ஆண்டிலேயே ஹார்ட் என்பவர் தெரிவித்துள்ளார்.[5] இவரது ஆய்வுகளை எதிர்மின்ம உருப்பெருக்காடி (Electron microscope[6] கொண்டு முங்கர் செய்த ஆய்வுகள் உறுதிப்படுத்துகின்றன.) மாற்று வடிவமைப்புள்ள குறுமணிகள் கோல்கி அமைப்பில். அருகில் இருப்பதைக் கண்டறிந்தார். இது முன்னோடிக் குறுமணி (Progranules) என அழைக்கப்பட்டது. புதிதாக உற் பத்தியான பெப்டைடு பொருட்கள் கோல்கி அமைப்பு வழியாக பீட்டா செல்களின் சுரக்கும் தன்மையுள்ள குறுமணிகளுக்குள் காலஞ்சார்ந்த வரிசைக் கிரமத்தில் சென்றன. இவ்வி பக்கம்

படம்-2 : பீட்டா செல்லின் அமைப்பு

கணைய அசினார் செல்களில் நடக்கும் செய்கையினை ஒத்திருந்தது.[7] கரடு முரடான என்டோபிளாஸ்மிக் ரெடிகுலத்தில் உள்ள ரைபோசோம்களினால் முன்னோடி இன்சுலினும் (Pro-insulin) இதரவகை ஏற்றுமதிப்புரதங்களும் உற்பத்தி செய்யப் படுகின்றன. முன்னோடி இன்சுலின் மைக்ரோசோமில் உள்ள அப்புரதங்களில் மிகுதியாக உள்ளது.[8] முன்னோடி இன்சுலினிக்கு முன்னோடியாக உள்ள அதிக எடை கொண்ட புரதங்கள் உற்பத்தியாவதைப் பற்றிய சான்றுகள் கிடைக்கவில்லை. இத்தகைய புரதங்கள் உற்பத்தியானாலும் இவை உடனே 9000 டால்டன் எடை கொண்ட முன்னோடி இன்சுலினாக மாற்றப் படவேண்டும்.

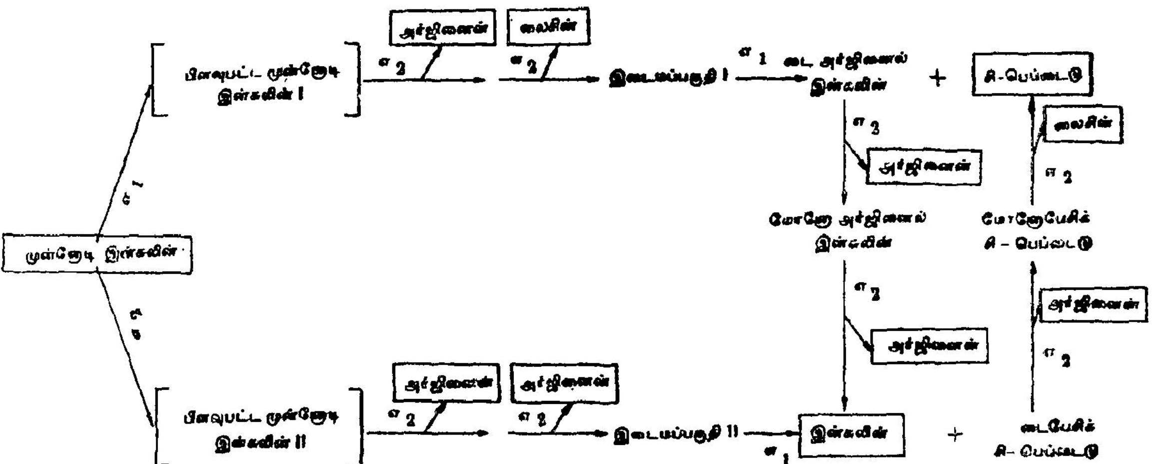
இதுவரை முன்னோடி இன்சுலினுக்குரிய தூது ஆர். என். ஏ. (Messenger RNA) யினைப் பிரித்தெடுக்க முடியவில்லை. எலிகளின் கணையத்திட்டுகளில் மூன்று ரைபோசோம் தொகுப்புகளும் (trisomes) சிசுக்காளைக் கணையத்தில் ஐந்து ரைபோசோம் தொகுப்புகளும் (Pentasomes) உள்ளன. இதுபோன்ற தொகுப்பு ரைபோசோம்களே 86 அமினோ அமிலங்களைக் கொண்ட சார்பு இன்சுலின் பெப்டைடுகளை உற்பத்தி செய்யத் தேவையான அளவுள்ள தூது ஆர்என்ஏக்களை பெற்றிருக்கின்றன.[9,10]

சார்பு இன்சுலின் பெப்டைடுகள் உற்பத்தியானபிறகு இப்பெப்டைடுகளில் மடிப்புகளும் சல்ப்ஹைட்ரிக் ஆக்ஸிஜனேற்றமும் நிகழ்ந்து புதிதாக உற்பத்தியான முன்னோடி இன்சுலின் கோல்கி அமைப்பிற்கு சக்தி தேவைப்படும் முறைகளால் கடத்தப்படுகிறது.[11, 12] பீட்டா செல்களுக்குக் கதிரியக்க அமினோ அமிலங்களை வழங்கி அடைகாத்தபோது உச்ச கதிரியக்கம் கோல்கி அமைப்பில் 30 நிமிடத்தில் தோன்றியது. ஒரு மணி நேரத்தில் இப்பகுதியில் கதிரியக்கம் மறைந்துவிட்டது.[13,14] எலிகளில் சிதையாத கணையத்திட்டுகளின் செல்கள் முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலினாக மாற்றுவதற்கு எடுத்துக் கொள்ளும்

அரைநேரம் (half time) தோராயமாக ஒரு மணியாகும்.[15] ஆகவே இவ்வாய்வுகள் இம்மாற்றம் கோல்கி அமைப்பிலோ, சார்பு குறுமணிகள் கோல்கி அமைப்பிலிருந்து வெளியேறும் போதோ தோன்றி இம்மாற்றம் சுரக்கப்படும் குறுமணிகள் சைடோபிளாசத்தில் தேங்கி முதிர்வடையும்போது பல மணி நேரங்கள் நீடிக்கலாம் எனத் தெரிவிக்கின்றன.[16]

**முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலினாக மாற்றம்:**

முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலினாக மாற்றும் செயல்களில் பங்கேற்கும் புரதச் சிதைவு (Proteolytic) உயிர் நொதிகளைச் சரியாக இனம் காணமுடியாவிட்டாலும் பல ஆய்வுகளின் மூலம்பெறப்பட்ட செய்திகள் இந்நொதிகளின் பண்புகளை வெளிப்படுத்துவதாக உள்ளன. இந்த ஆய்வுகளாவன: 1. பிளவு படுத்தப்பட்ட விளைபொருட்கள் (Products) பல இடைநிலைப்பிளவு வகைகள் போன்றவற்றின் உற்றுணர்ந்த வேதிம அமைப்புகள், 2. அறியப்பட்ட புரதச் சிதைவு உயிர் நொதிகளைக் கொண்டு நடத்தப்பட்ட உருப்படிவு ஆய்வுகள் (Model Studies) 3. கணையத் திட்டுகளின் ஒட்டு மொத்தத் தயாரிப்புகளில்/செல்களின் அங்கங்களின் தயாரிப்புகளில் மாற்றும் திறன்கொண்ட உயிர் நொதிகளைமதிப்பிடல்.[17] முன்னோடி இன்சுலினை, இன்சுலினாக மாற்றுவதில் புரதச் சிதைவுநொதிகளின் அதிமுக்கியமான பிளவுமுறை **படம் 3-இல்** விளக்கப்பட்டுள்ளது. இத்திட்டத்தில் டிரிப்சின் போன்ற புரதம் சிதைக்கும் உயிர் நொதியும் கார்பாக்சி பெப்டிடேஸ் 'பி' போன்ற செயல் திறனுள்ள உயிர்நொதியும் கூட்டாக வினைபுரிகின்றன.




படம்-3. முன்னோடி இன்சுலின் பிளவு நிலைகளும் இன்சுலின் உண்டாதலும்.

பின்னால் குறிப்பிடப்பட்டுள்ள உயிர் நொதியானது டிரிப்சின் உயிர்நொதியின் இயக்கத்தால் உண்டாகும் விளை பொருள்களிலிருந்து கார்பாக்சி முடிவுப்பகுதியை நீக்கி இயல்பான இன்சுலினையும் மற்றும் சி-பெப்டைடுகளையும் தரவல்லது. கணைய டிரிப்சினையும் கார்பாக்சி பெப்டிடேஸ் 'சி' யையும் ஒன்றாகச் சேர்த்துப் பெறப்பட்ட தயாரிப்பு முன்னோடி இன்சுலினை இயல்பான இன்சுலினாக அளவு துல்லியமாக மாற்றும் திறன் கொண்டதாக இருந்தது.[18] இத்திட்டமானது கணையச் சாற்றில் இயற்கையாகத் தோன்றும் இடைம வகைகள், விளை பொருட்களை விளக்குவதாக அமைந்துள்ளது. எலிகள் போன்ற சில இனங்களில் 'சி' பெப்டைடு பகுதிகளில் மற்றொரு கூடுதலான பிளவும் கைமோ டிரிப்சின் போன்ற இயக்க முள்ள புரதச் சிதைவு நொதிகளால் ஏற்படுகிறது [19, 20] இம்மாற்றுவினையில் கூடுதலான பிளவின் பயன் அறியப்படவில்லை. இவ்வகையான கூடுதலான பிளவு கைமோடிரிப்சின் தாக்கத்திற்கு எளிதாகப் பலியாகும் அமினோ அமிலத்தொகுப்பு பகுதியைக் கொண்ட எலி, பன்றி, மனித முன்னோடி இன்சுலின் 'சி' பெப்டைடில் நடக்கிறது. இதுபோன்ற பிளவுகள், பீட்டா குறுமணிகளில் கணையத்தில் நாளமுள்ள சுரப்பில் இருப்பதுபோல் பல வகைப் புரதச் சிதைவு நொதிகள் இருப்பதை எடுத்துக்காட்டுகின்றன. முன்னோடி வகைகளில் ஒரு குறிப்பிட்ட இடங்களில் நிகழும் பிளவுகள் புரதச் சிதைவு நொதிகளுக்கு இரையாகும் நியமப் பொருட்களில் (substrates) உச்ச உணர்வுப் பகுதிகளினாலும், மட்டுபடுத்தப்பட்ட குறிப்பிட்ட இயக்கம் (restricted specificity) கொண்ட அல்லது மாற்றும் திறனுள்ள நொதிகளினால் நியமனப் பொருட்களின் தேவையான சிறப்பு மாறுதல்கள் போன்றவற்றினாலும் நிருணயிக்கப்படுகிறது. இதுவரை பீட்டா குறுமணிகளில் டிரிப்சின், கார்பாக்சி பெப்டிடேஸ்-பி போன்ற புரதச் சிதைவு நொதிகளின் இயக்கங்களிருப்பதாக ஓரளவே தெளிவுபடுத்தப்பட்டுள்ளது. [17, 21]

### பீட்டா குறுமணிகளின் உற்பத்தி

பல செல்களில் புதிதாக உற்பத்தியான சுரக்கப்படும்

பீட்டா குறுமணிகளில் நடத்தப்பட்ட வடிவமைப்பியல் ஆய்வுகள் இத்துகள்கள் கோல்கி அமைப்பில் உண்டு பண்ணப்பட்டு உயிர் வேதியியல் முதிர்ச்சியினை அடைகிறதெனத் தெரிவிக்கின்றன. ஆகவே, பீட்டா செல்களில் முன்னோடி குறுமணிகள் (Progranules) முதிர்ந்த குறுமணியின் உள்ளமைப்பினைவிட குறைந்த அடர்த்தி உடையவையாக உள்ளன. பிறகு ஒரே சீரான அடர்த்தி உடையவையாக உள்ளன.[6] இக்குறுமணிகள் சைடோபிளாசம் பகுதியில் தங்கும் போது முன்னோடி இன்சுலினை இயல்பான இன்சுலினாக மாற்றும் வினைகள் போன்ற பலவகை உயிர் வேதியியல் இயக்கங்கள் நடைபெறுகின்றன. முதிர்ந்த இன்சுலின் சுரப்பு குறுமணிகளில் நடைபெற்ற வடிவமைப்பு ஆய்வுகள் அடர்ந்த மத்திய உள்ளமைப்பில் படிக இன்சுலினிலிருப்பதை உணர்த்துகின்றன.[22] இயல்பு இன்சுலின் முன்னோடி இன்சுலினிலிருந்து பிறக்கும்போது துத்த நாகத்துடன் படிகமாகும் தன்மை பெற்றுள்ளது. இத்துடன் வெளியாகும் 'சி'பெப்டைடுகள் அடர்த்தியான இன்சுலின் படிகத்தைச் சுற்றியுள்ள தெளிவான வெளிச்சுற்றில் உள்ளன. 'சி'பெப்டைடுகள் இன்சுலினுடன் சேர்ந்து படிகமாவதில்லை. முன்னோடி இன்சுலின் இயல்பு இன்சுலின் படிகமாவதை உடலுக்கு வெளியே நடத்தப்பட்ட சோதனைகளில் தடைசெய்வதினால்[23] மாற்றுவினைகள் முடியும் தறுவாயில் இன்சுலின் படிகமாவது நடக்குமென்பது தெரியவருகிறது.

சுரக்கப்படும் குறுமணிகள் உண்டாவதில் துத்தநாகத்தின் பங்கு சிக்கல் நிறைந்த பிரச்சினையாகும். தற்போது கிடைத்துள்ள சான்றுகள், கணையத்திட்டுகளில் காணப்படும் துத்த நாகம், பீட்டா குறுமணிகளில் அனேகமாகத் தங்கியுள்ளது என்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. இன்சுலின் சுரக்கும்போது, துத்த நாகமும் இன்சுலின் சுரக்கும் அளவுக்குத் தக்கவாறு வெளியேறுகிறது.[24,25] துத்தநாகம் எவ்வாறு குறுமணிகளில் தேங்கிநிற்கிறதென்பது தெரியவில்லை. ஆனால் முன்னோடி இன்சுலினும், இயல்பு இன்சுலினும் துத்தநாகத்தை இணைக்கும் திறன் பெற்றுள்ளன.[26] சீமைப்பெருச்சாளி (guinea pig) நீரில் வாழும் தென்னமரிக்கா கொரிப்பு வகை கொய்பு (coypu), விலாங்கு போன்ற மீன்வகை (Hag fish) போன்றவற்றின் இன்சுலின்

அங்கமத்தில் இரு இன்சுலின் மூலகத் தொகுப்பினை ஆறு இன்சுலின் மூலகத் தொகுப்பாக மாற்றும்போது துத்தநாக இணைப்புக்குத் தேவையான 10-வது நிலை ஹிஸ்டிடின் துகளில்லை[27,28] பால்கொடுக்கும் பிராணிகளின் முன்னோடி இன்சுலின் இயல்பு இன்சுலினைவிட கரைசலிலிருந்து துத்தநாகத்தை வீழ்வடிவாக்காமல் அதிக அளவு துத்தநாகத்தை இணைக்கும் திறன் பெற்றதாக உள்ளது. [29] இவ்வாறாக முன்னோடி இன்சுலின், கணையத்திட்டுகளில் துத்தநாகம் தேங்கச் செய்வதில் முக்கியப் பங்கினை ஏற்கிறது. இந்த இணைக்கப்பட்ட உலோக அயனி, முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலினாக மாற்றும் இயக்கங்களை மாற்றுவதுடன் புதிதாகப் பிறந்த இன்சுலினை சவ்வூடு பரவும் இயக்கமற்ற நிலையான உயிர் வேதியியல் அடிப்படையில் நிலைத்த படிகத்துகள்களாகத் தேக்கம் செய்வதில் உதவி புரிகிறது.

படிகம் உண்டாக்கும் வினையினைக் குறுமணிகளில் ஆரம்பிக்கத் தேவைப்படும் அமிலச் சூழல் மாற்றும் வினைகளிலும் பயனாகிறது. முன்னோடி இன்சுலின் மடிப்பிற்கும், சல்ப்ஹைட்ரில் ஆக்ஸிஜனேற்றத்திற்கும் தேவையான உகந்த நிலை நடுநிலைக்குச் (neutral pH) சற்று அதிகமானதாகும் புதிதாகத் தோன்றும் சுரக்கும் விளைபொருட்கள் கோல்கி அமைப்பிற்குச் சென்று புரதச்சிதைவு இயக்கம் ஆரம்பிக்கும் போது, குறுமணிகளிலிருந்து எதிர்மின் அயனி கொண்ட ஆர்ஜினின், லைசின் போன்றவை வெளிப்பட்டு விரவலாகும் போது (diffuse) ஹைட்ரஜன் அயனிகள் உட்புகுந்து ஈடு செய்கின்றன. இந்நிலையில் குறுமணிகளின் உள்ளே ஹைட்ரஜன் அயனிச் செறிவு அதிகரித்துச் சற்று அமிலநிலை உண்டாகிறது. இவ்வாறாக குறுமணிகள் முதிர்ச்சி அடையும் போது நிகழும் படிப்படியான அமிலச் சூழல், படிகத் துத்தநாகத் துகள்கள் (crystalline zinc inclusions) உருவாக ஏற்ற வாய்ப்பினை நல்குகிறது. இந்த நிலைகள் முன்னோடி இன்சுலின் உற்பத்தி செல்களினுள்ளே அதன் போக்குவரத்து, புரதச் சிதைவு, பீட்டா செல்களின் இன்சுலின் சேமிப்பு போன்ற இயக்கங்களின்

உயிர் வேதியியல், இடக்கிடப்பியல் ஒருமைப்பாட்டிற்கு உதவுகின்றன.

## பிரித்தெடுக்கப்பட்ட குறுமணிகளின் பண்புகள்

கணையத்திட்டுக்களிலிருந்து குறுமணிகள் பிரித்தெடுக்கப்படும் முறைகள் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன.[30,31] கொழுத்த, இரத்த அதிசர்க்கரை உடைய சுண்டெலிகளிலிருந்து நுண்ணிய அறுவை சிகிச்சையின் மூலம் பெறப்பட்ட கணையத் திட்டுகளின் குறுமணிகள் குறைந்த அயனித்திறன் கொண்டதும் கைஹட்ரஜன் அயனிச் செறிவு எதிர் நிகர் மடங்கெண் 6 (pH. 6) கொண்ட கரைசலில் (medium) உச்சநிலை உறுதித் தன்மை பெற்றிருந்தன. குறுமணிகளின் உறுதித்தன்மை சர்க்கரை (sucrose) யின் அளவைப் பொறுத்ததல்ல. 50–320 மில்லிமோலார் சோடியம் டி ஆக்ஸிகோலேட் இணைந்துள்ள இன்சுலினை வெளிப்படுத்தியது. ஏடிபி (ATP), சிட்ரேட் போன்றவை குறுமணிகளின் உறுதித்தன்மையினைக் குறைத்தன. இயல்பான எலிகள், சுண்டெலிகள் போன்றவற்றின் கணையத்திட்டுகளின் குறுமணிகள் ஏடிபியினால் பாதிக்கப்படவில்லை. இயல்பான எலிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட குறுமணிகள் 0. 3 மோலார் சர்க்கரைக் கரைசலிலும், சவ்வூடு பரவுதலிலும் சம அழுத்தமுள்ள (isotonic) உப்புக்கரைசலிலும் உறுதித்தன்மை கொண்டனவாக இருந்தன. சோடியம் செறிந்தக் கரைசலைவிட பொட்டாசியம் செறிந்த கரைசல் குறுமணிகளை வலுப்படுத்தியது. குறுமணிகளின் உறுதி கால்சியம், மேக்னீசியம் பாஸ்பேட் போன்றவற்றால் பாதிப்படையவில்லை. குறுமணிகளின் உறுதி ஹைட்ரஜன் அயனிச் செறிவு எதிர் நிகர் மடங்கெண் 5–7 இல் சிறப்பாகவும் உச்சநிலை இம்மடங்கெண் 6–இலும் காணப்பட்டது. பீட்டா செல்களின் இன்சுலின் சுரப்பினைப் பாதிக்கும் காரணிகள் இக்குறுமணிகளில் நேராகச் செயலாற்ற முடியவில்லை.

## இன்சுலின் உற்பத்தி ஒழுங்கமைப்பு

குளுகோசு இன்சுலின் வெளியீட்டிற்கு எவ்வளவு முக்கியத் தூண்டியோ அதுபோன்று இன்சுலின் உற்பத்தியினைக் கட்டுப் படுத்துவதிலும் முக்கியப் பங்கினை ஏற்கிறது. எவ்வழி முறைமைகளால் குளுகோசு இன்சுலின் உற்பத்தியினைக் கட்டுப்படுத்துகிறதென்பதனை அறியப்படாவிட்டாலும், குளுகோசு அல்லது இதன் வளர்சிதை மாற்ற விளைமப் பொருள் இன்சுலின் சுரப்பிலும் மற்றும் உற்பத்தியிலும் ஒரு சில குறிகளை (signals) வெளியிடுகின்றன என்பது நிகழக் கூடிய ஒன்றாகும். மேன்னோஹெப்டுலோசு (mannoheptulose), குளுகோசினால் ஏற்படும் இவ்விரு இயக்கங்களையும் தடை செய்கின்றது. கிளிசரால்டிஹைடுகள், இவ்விரு இயக்கங்களை யும் அதிகரிக்கின்றன.[32,33] குளுகோசு குறி கால்சியம் குறைவாக உள்ள கரைசலிலும் திறன் மிக்கதாக எழுப்பப்படுகிறது. ஆனால் இது போன்ற கரைசலில் பீட்டா குறுமணி வெளி யேற்றம் நடைபெறுவதில்லை.[34,35] இவ்வாறே சிசுக்கணையத் தில் குளுகோசு, இன்சுலின் உற்பத்தியினை உறுதியாகத் தூண்டுகிறது. ஆனால், இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுவ தில்லை.[36,37] இக்கணிப்புகள், இன்சுலின் சுரக்கும் திறன் சிசுக் கணையத்தில் சரியாக வளர்ந்திராவிட்டாலும், குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் உற்பத்தி இயக்கம் சிறப்புடன் செயலாற்றுகிறதென்பதனைத் தெரிவிக்கின்றன. சல்பனைல் யூரியா அங்கமங்கள், குறுமணிகள் வெளியாவதில் நேராகச் செயலாற்றும் திறன் கொண்டவைகளாகயிருந்தாலும், இன்சுலின் உற்பத்தியினைப் பெருக்குவதில்லை.[34] பீட்டா செல்களிலுள்ள குறுமணிகளின் எண்ணிக்கையினை அறியவல்ல பின்னூட்ட வளையத்தினைக் (feed back loop) காட்டிலும், குளுகோசு குறிகள் நேராக இன்சுலின் உற்பத்தியினைக் கட்டுப்படுத்துகிறதென்று இவ்வாய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன. மருந்தியல் முறை[38] அல்லது பிறவி நிலைக் காரணமாக[39] இன்சுலின் வெளியீடு தடை செய்யப்படும் போது லைசசோம் களினால் குறுமணிகள் சிதைக்கப்படுகின்றன. இத்தகைய

ஆய்வுக் கணிப்புகளைப் பின்னூட்ட வழிமுறைமைகள் இல்லாமை பற்றிய கருத்து விளக்குவதாக உள்ளது.

பீட்டா செல்களில் குளுகோசு, மற்றப் புரதங்களின் உற்பத்தியைவிட முன்னோடி இன்சுலின் புரத உற்பத்தியை மட்டும் சிறப்பாகத் தூண்டுகிறது.[40,41] குளுகோசு இயக்கம் மிக வேகமானது. புதிய தூது ஆர்என்ஏ உற்பத்தியினை நம்பியதல்ல. இது குறிப்பாக ரைபோசோம்களின் மொழி பெயர்ப்புத்திறனை அதிகமாக்குகிறது. குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் உற்பத்தியினை ஆக்டினோமைசின்-டி (Actinomycin-D) தடைசெய்வதில்லை. ஆனாலும் இது குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட இன்சுலின் உற்பத்தியினை 40 நிமிடங்களுக்குப்பிறகு தடைசெய்தது.[34,40,41] இவ்வாய்வுகள் தெரிவிப்பதாவது: உற்பத்தி அதிகரிப்பு, முன்னோடி இன்சுலி னுக்குரிய தூது ஆர்என்ஏ உற்பத்தி, இத்தூது ஆர் என் ஏக்களை மொழி பெயர்க்கக் கூடுதலான ரைபோசோம்களின் உற்பத்தி போன்றவற்றால் தோன்றலாம். இத்தகைய கருத்துக் களை ஏற்றுக் கொள்ளும் வகையில் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கணையத்திட்டுகளின் ஆர்என்ஏ அளவினைக் குளுகோசு உயர்த்தியதென்று பிறகு நடத்தப்பட்ட ஆய்வு தெரிவிக்கிறது.[40] வளர்ச்சியினைத் தூண்டும் குளுகோசின் இயக்கம் பீட்டா செல்களின் பெருக்கத்தையும் தூண்டுகிறன.[42] இவ்வாறாகக் கணையத்திட்டுகளின் அதிக வளர்ச்சி, இயல்பற்ற இன்சுலின் அதிக உற்பத்தி, மிகுந்த சுரப்பு போன்றவை சில இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நிலைகளில் காணப்படுகின்றன. ஆகவே பிறப்பு வழி மற்றும் சூழல் வழி தோன்றும் பீட்டா செல்களின் குளுகோசுக்குரிய கூர்உணர்ச்சிக் குறை கணையத் திட்டுகளின் எண்ணிக்கையினையும் செயல்திறனையும் மிகவும் பாதித்திடும் பின் விளைவுகளை ஏற்படுத்தும்.

## இன்சுலின் வெளியாதலின் வழிமுறைகள்

இன்சுலின் வெளியேற்றம் செல்களிலிருந்து செல்வழி வெளித் தள்ளல் முறையில் (exocytosis) நடைபெறுகிறது. இவ்வினையில்

குறுமணிகள் செல்களின் வரைகோட்டிற்கு நகர்ந்து பிளாஸ்மா சவ்வுகளுடன் தொடர்பு உண்டாக்குகின்றன. இத்தொடர்பு இடங்களில் ஒரு வாயில் தோன்றி குறுமணிகளின் உட்பொருட்கள் செல்களுக்கு வெளியில் உள்ள திரவத்திற்குச் செலுத்தப்படு கின்றன. எதிர் மின்ம உருப்பெருக்காடி கொண்டு பீட்டா செல்களை ஆய்வு செய்ததில் இத்தகை கணிப்புகள் பெறப் பட்டன.[1] இது போன்ற வழிமுறைகள் அசினார் கணையம், பிட்யூட்டரி, அட்ரினல் அகணி மாஸ்ட் செல்கள் போன்ற சுரக்கும் தன்மையுள்ள செல்களிலும் காணப்படுகின்றன. எதிர் மின்ம உருப்பெருக்காடி வாயிலாக நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகள் பீட்டா செல் குறுமணிகள் இதுபோன்ற முறையில் வெளித்தள்ளப் படுவதைப் படம் பிடித்தாலும், இவ்வாய்வுகள் இச்செல்களின் அதி தீவிர சுரப்பு நிலையில் இம்முறையில் உந்தப்படுகிற தென்பதை துல்லியமாக அளவிடவோ, இந்த ஒருமுறை கொண்டே இன்சுலின் வெளியேற்றப்படுகிறதென்பதையும் தெளிவு படுத்தவோ முடியவில்லை. பீட்டா செல்கள் உடல்வெளிச் சோதனையில் தூண்டப்படும் போது அல்லது உடலியக்க நிலைகளிலும் மிகக் குறைந்த அளவில் (<5%) சேமிக்கப்பட்ட இன்சுலினை வெளியிடுகின்றன. இச்செயல் அசினார் கணையத் தின் செயலில் இருந்து நேர்மாறானது. இதனாலேயே பின்ட்ளே மற்றும் இவரது சக ஆய்வாளர்களும்.[26] பீட்டா செல்கள் எதிர் மின்ம உருப்பெருக்காடி படங்களில் குளுகோசு அல்லது டொல்புடமைட் சேர்த்து இன்சுலின் சுரப்பினை மிகைப்படுத்தும் போது அதிக அளவில் சவ்வு – குறுமணித் தொடர்பினைக் காணமுடியவில்லை. குறுமணிகள், பிளாஸ்மா சவ்வுகள் இணைவ தால் ஏற்படும் சைட்டோபிளாசப் புடைப்புகள் (நுண்ணிய வில்லி) தெரியவந்தன.[48] வெளித்தள எதிர்மின்ம உருப்பெருக்காடி கொண்டு (Scanning electron microscope) நடத்தப்பட்ட ஆய்வில், சுரப்பு இன்சுலின் தூண்டப்பட்ட சீமைப்பெருச்சாளி கணையத்திட்டின் பீட்டா செல்களில், நுண்ணிய புடைப்புகள் அதிக எண்ணிக்கையில் காணப்பட்டன.

சுரப்புத் தூண்டப்பட்ட பீட்டா செல்களில், செல்வழி வெளித்தள்ளல் முறை (exocytosis) உச்சமாக இருப்பதாகத் துல்லியமாக அளவிடப்பட்டது.[48] குளிர்உறைவு செதுக்குருவ முறைகொண்டு (freeze etching technique) கணையத்திட்டுக் களில் பீட்டா செல்களின் இன்சுலின் சுரப்பிக்கும் தன்மையினைத் தூண்டும்போது, இயல்பான பீட்டா செல்களைவிடத் தூண்டப் பட்ட பீட்டா செல்களின் மேல்தளத்தில் அதிக எண்ணிக்கையில் பைம்புழைகள் (stromata) காணப்பட்டன. பைம்புழைகள் எண்ணிக்கை, அனேகமாக சுரக்கும் திறனைப் பொறுத்திருந்தது. ஓர்சி மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்கள்[44] தூண்டப்பட்ட சிசு எலிகளின் கணையத் திட்டுகளின் செல்களின் வெளிப்புறத்திர் இன்சுலின் குறுமணியை ஒத்த பொருட்களைக் கண்டறிந்தனல் செல்வழி வெளித்தள்ளல் முறை நிகழ்வதைப் பற்றிய நேரடியாக வேதிமச் சான்றுகள் குறுமணிகளில் இன்சுலினுடன் சேர்ந்து காணப்படும் ஒன்று சேர்க்கும் பெப்டைடுகள் அதே விகிதத்தில் (1:1) பீட்டா செல்களிலிருந்து வெளியாகின்றன என்ற ஆய்வுக் கணிப்பு மூலம் கிடைத்துள்ளன.[34] உடல் வெளி ஆய்வுகள் கணையத்திட்டுகளைக் கதிரியக்க அமினோ அமிலங்களுடன் வினைப்படுத்தும் போது புதிதாக உண்டான கதிரியக்க இன்சுலின் வெளிவருவதில்லையென்றும் ஆகவே எல்லா இன்சுலி னும் குறுமணிகளாக மாற்றமான பிறகே சுரக்கப்படுகின்றன என்றும் தெரிவிக்கின்றன. சில ஆய்வுகள் குறுமணியற்ற பீட்டா செல்களிலிருந்தும் இன்சுலின் வெளிப்படுமெனத் தெரிவிக்கின்றன. ஆனால், செல் வழி வெளித்தள்ளல் முறையில்லாத இன்சுலின் சுரப்புக்குப் போதிய ஆதாரங்கள் கிடைக்கவில்லை.[45]

செல் வழி வெளித்தள்ளல் வழிமுறை நிகழும்போது குறுமணி யின் சவ்வானது பிளாசுமா சவ்வுடன் ஒன்றுகூடும். இந்நிகழ்வில் செல்களின் தளம் வரையறையில்லாது அதிகரிக்காமலிருப்பதற் காகச் செல்களின் சவ்வானது சைட்டோபிளாசத்திற்குள் தள்ளப் பட்டு இழக்கப்படும் வழிமுறைமை செயற்பாட்டிலிருக்க வேண்டும். ஓர்சி என்ற ஆய்வாளர்[17] தூண்டப்பட்ட பீட்டா செல்கள் வெளியில் உள்ள பெர்ஆக்ஸிடேஸ் நொதியினைச் செல்

உட்தள்ள முறைகொண்டு பெறுவதைக் கண்டறிந்தார். லைசசோம்கள், தானே சிதைக்கும் திரட்சிப் பொருட்கள் (auto phagal bodies) போன்றவை பீட்டா செல்களில் காணப் படுவது குறிப்பிடத்தக்கதாகும். பீட்டா செல்களினுள்ளே செதி அடுக்கு அல்லது வட்ட அடுக்கு அமைப்புகள் காணப்படுகின்றன. சவ்வினால் ஆக்கப்பட்ட சிறு அங்கங்களின் சிதைவு காரணமாக வெளியாகும் பாஸ்போலிபிடுகள் மேலே கூறப்பட்ட அமைப்பு களைக் குறிக்கலாம்.

செல்வழி வெளித்தள்ளல் நிகழும்போது குறுமணிகள் செல் சவ்வுக்கு எவ்வாறு இடம் பெயர்கின்றன என்பது இதுவரை புரியாத புதிராகும். செல்நீர்மத்தில் குறுமணிகளின் அங்கும் இங்கும் நிலையில்லாத ஓட்டம் (Brownian movement) ஒரு குறிப் பிட்ட தூண்டுதலினால் விளையும் இன்சுலின் சுரப்பு வேகத் தினைக் கணக்கிட உதவுகிறது. [47]

எனினும் இத்தகைய கணக்குகள் குறுமணிகள் குறுப்பிட்ட பாதையில் இடப்பெயர்ச்சியடைவதை முற்றிலும் புறக்கணிக்க வில்லை. நுண்குழாய்கள் (microtubules) மற்றும் நுண்இழைகள் (microfilaments) அடங்கிய அங்க வடிவமைப்புகள் இவ்வியக்கத் தில் பங்குபெறலாமென்பதைத் தற்போதைய ஆய்வு ஆதாரங்கள் விளக்குகின்றன. பீட்டா செல்களில் எதிர்மின்ம உருப்பெருக்காடி கொண்டுநடத்தப்பட்ட ஆய்வுகளிலிருந்தும், இன்சுலின் சுரப்பில் மற்ற அமைப்புகளில் நுண்குழாய் மற்றும் நுண்இழைகள் போன்ற வற்றின் இயக்கங்களையும் மற்றும் வடிவமைப்புகளையும் பாதிக்கும் மருந்துகளின் தாக்கம் போன்ற ஆய்வுகளின் வாயி லாகவும், சுரப்புவினையில் நுண்குழாய்கள், நுண்இழைகளின் பங்கினைச் சிறப்பாக அறிந்துகொள்ள வாய்ப்புகள் ஏற்பட் டுள்ளன. நுண்குழாய்கள் 2400 A° குறுக்களவுள்ள குழாய் வடிவ அமைப்புகள். இவை போதுமான நீளமுள்ளவையாகவும் மற்றும் இவை உயிர்மப் பிளவியக்க கதிர்க்கோல் அமைப்புகளிலும் (mitotic spindle), இழையுறுப்பு (cilia), தரவு கொடிகள் (flagella) மூளை போன்ற வெவ்வேறு வகை தோற்றுவாய் களிலும் காணப்படுகின்றன [48,49] இவை டியூபுலின் என்ற

சமஎடை கொண்ட ஓரினத்துணைவகைப். புரதத் திரளினால் உண்டுபண்ணப்பட்டவை. டியூபுலின் என்ற புரதமானது இரண்டு வெவ்வேறான, ஆனால் சம எடை கொண்ட (மூலக்கூறு எடை 55000) புரதத் துணைக்கூறுகளால் உண்டுபண்ணப்பட்டவை. ஒரு டியூபுலின் புரத மூலக்கூறில், இறுக்கமாக இணைந்துள்ள ஒரு மூலக்கூறு குவன்சின்டை அல்லது டிரைபாஸ்பேட் காணப் படுகிறது. இப்புரத மூலக்கூறு உயிர்மப் பிளவியக்கத் தடுப்பான் களான (antimitotic agents) கோல்சிசின் (colchicine) வின்பிளாஸ்டின் (vinblastin) போன்றவற்றின் ஒரு மூலக்கூறுடன் வெவ்வேறு இடங்களில் இணைகிறது. நுண்மக் குழாய்கள், மருந்துகள் மற்றும் ஏனைய தூண்டிகள் தூண்டுதலுக்கேற்ப வெகுவேகமாக உற்பத்தியாகும். அதுபோல் சிதையும் இயக்கம் சார்ந்த வடிவமைப்பாகும். கோல்சிசின், வின்பிளாஸ்டின் போன்றவை இவற்றுடன் இணையும்போது நுண்மக் குழாய், களின் மீச்சேர்ம இணைவுகள் பிளக்கப்படுகின்றன (depoly-merized). ஆனால், இவ்வுறுப்பு கனநீரினால் ($D_2O$) உறுதிப் படுத்தப்படுகிறது. வின்பிளாஸ்டின், டியூபுலின் துணைஉறுப்புப் படிகங்களின் (paracrystals) வளர்ச்சியினையும் ஊக்குவிக்கிறது. இவ்வியக்கம் கோல்ச்சிசினிலிருந்து மாறுபட்டதாகும். கால்சியக் கொடுக்கிணைப்பியின் (chelating agents) முன்னிலையில் டியூபுலின் புரதத்திலிருந்து நுண்குழாய்கள் வடிவமைப்பு (assembly) நிகழ்வது பற்றிய ஆய்வுக் கணிப்புகள், உடலினுள் நடக்கும் இவற்றின் வடிவமைப்பு மற்றம் வடிவழிப்பு இயக்கங் களில், கால்சியத்தின் முக்கியப் பங்கினைத் தெரிவிக்கின்றன.[50] டியூபிலின் புரதம் உடலுக்கு வெளியே (in vitro) சுழல் ஏஎம்பி (cyclic AMP) சார்புடைய கைனேஸ் நொதிகளினால் பாஸ்பேட் ஏற்றத்தினை அடைகிறது.[51] ஆனால், உடலினுள்ளே இதுபோன்ற வினை நடைபெறுவனதப் பற்றிய ஆதாரங்கள் இல்லை. பீட்டா செல்களில் நுண்குழாய்கள் இருப்பதை, எதிர் மின்ம உருப்பெருக் காட்டிப் படங்கள் காட்டுகின்றன.[52] இன்சுலின் வெளியேற்றத்தில் இவற்றின் ஈடுபாட்டினைப் பற்றிய ஆதாரங்கள் நுண்குழாய் களைப் பாதிக்கும் மருந்துகளின் செயற்பாட்டின் ஆய்வுகளில் இருந்து கிடைக்கின்றன.[52,53,54] கோல்சிசின் அல்லது வின்கா ஆல்

கலாய்டுகளைக் கணையத்திட்டுகளில் சேர்க்கும்போது, இவை இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கங்களைப் பாதிக்கின்றன. வின்கா ஆல்கலாய்டுகளைத் திட்டுகளிலிருந்துப் பெறப்பட்ட பீட்டா செல்களுக்கு வழங்கும்போது, அடர்த்தியான பொருட்கள் எதிர் மின்ம உருப்பெருக்காடியில் தெரிகின்றன. இவை டியூபிலின் துணை உறுப்புப் படிகங்களின் திரட்சியாக இருக்கலாம். இவ்விரு மருந்துகளும், இன்சுலின் வெளியீட்டைப் பாதிப்பதைத் தவிர முழுமையாகத் தடைப்படுத்துவதில்லை. வின்கிரிஸ்டின் இயக்கம் நேரத்தைத் தழுவியதாக உள்ளது.[54] குறைந்த நேரத்திற்கு இதனுடன் வினைப்படுத்தும்போது இன்சுலின் சுரப்பு அதிகரிக்கிறது. நீண்ட நேர அடைகாத்தல், இன்சுலினின் வெளியீட்டைத் தடைசெய்கிறது. இத்தகைய மாற்றங்களுடன் நுண்குழாய்கள் மறைந்து படிகத் தொகுதிகள் தோன்றுவதை, எதிர் மின்ம உருப் பெருக்காடி கணிப்புகள் தெரிவிக்கின்றன. இத்திட்டுகளைக் கலவை நீர்ச் சேர்மத்தில் அடைகாக்கவைத்து நீருக்குப் பதிலாகப் படிப்படியாகக் கனநீர் ($D_2O$) சேர்க்கும்போது, கணையத்திட்டு களிலிருந்து சுரக்கப்படும் இன்சுலின் அளவு வெகுவாக மாற்றம் அடைகிறது. 50% கனநீர் செறிவில் குளுகோசினால் ஏற்படும் இன்சுலின் சுரப்பு முற்றிலுமாகத் தடை செய்யப்படுகிறது.

இவ்வாய்வுகளின் விளக்கம், பயன்படுத்தப்பட்ட பொருட்களின் தனிப்பட்ட பண்பினைப் பொறுத்து அமையும். குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் உற்பத்தி, பீட்டா செல்கள் கதிரியக்கக் கால்சியத்தினை எடுத்துக்கொள்வது போன்றவை இவ்வேதிமங்களால் தடைப்படுத்தப்படுவதில்லை.[52] இவ்வேதிமங்களினால் பீட்டா செல்களின் வளர்சிதை மாற்ற ஒட்டு மொத்த நலிவுகள் பற்றிய தகவல் இல்லை மற்றக் கோசங்களில் (systems) இவ்வேதிமங்களின் இயக்கங்கள் பற்றிய கணிப்புகள் இவ்வேதிமங்கள் நுண்குழாய்களுக்கு மட்டும் தனிப்பட்ட இயக்[5] கத்தினைப்பெற்றதில்லை. கோல்சிசின், பலவிதப்பால் கொடுக்கும் விலங்குகள் செல் தொகுதிகளின் பிளாசுமா சவ்வுக்கள் வழியாக நியூக்ளியோசைடு (neucleoside) செல்வதைத் தடைசெய்கிறது.[5] வின்பிளாஸ்டின், டியூபிலின் புரதத்தை மட்டுமல்லாது தசை

ஆக்டின் (actin) உட்பட மற்றப் புரதங்களையும் வீழ்படிவாக்கு கிறது.[56] துருவ வாத்தின் (barnacle) தசை இழைகளில் நிகழும் கிளர்ச்சியுறச் செய்யும் வழிமுறைமை தசைச் சுருங்கல் இணைப்பு இயக்கத்தினைக் கன நீரானது கால்சியம் வெளியேற் றத்தைப் பாதித்துத் தடை செய்கிறது.[57] ஆகையால் இன்சுலின் வெளியேற்றத்தில் நுண்குழாய்களின் பங்கினை ஏற்பதற்குச் சற்று முன்னெச்சரிக்கை தேவைப்படுகின்றது.

செல்வழி வெளித்தள்ளல் இயக்கத்தில் தொடர்பு படுத்தப் பட்ட மற்ற உறுப்பானது நுண்இழைகளாகும். பலவகையான செல்கள், உதாரணமாக நரம்பு செல்கள் (neurons) நரம்பு கிளியா செல்கள் சுருங்கும்போது சுருங்கும் தன்மையுள்ள நுண் இழைகளைப் பயன்படுத்துகின்றன. இவ்விழைகள் பூஞ்சத்தின் விளைபொருளான சைடோசால்சின்-பி (cytochalsin–B) என்ற வேதிமத்தால் தகர்க்கப்படுகின்றன.[58] நுண்இழைகள் 40-70 A. என்ற விட்டத்தில் பீட்டா செல்களின் பிளாஸ்மா சவ்வுகளுக்குக் கீழே வலைபோல் பின்னப்பட்டுக் காணப்படுகின்றன.[59,60] குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட பீட்டா செல்களைச் சைட்டோ சால்சின்-பி யுடன் வினைக்குட்படுத்தும்போது இழைகளின் வலைப்பின்னல் அல்லது செல்கூடு (cell web) மாறுதலடை கிறது. ஒரு தனிப்பட்ட பட்டைக் கோட்டிற்கு மாறாக, செல் கூடானது சைட்டோபிளாசம் வரையிலும் நீளுகிற நன்கு நெருக்க மாக இழுத்துக்கட்டப்பட்ட நுண்இழைகள் செறிந்த பெரிய திரள்களாகத் தோன்றுகின்றன. இவ்வகை வடிவமைப்பு மாற்றத் தினைத் தொடர்ந்து இன்சுலின் வெளியேற்றம் அதிகப்படுத்தப் பட்டது. மேலய்ஸ் மற்றும் இவரது சக ஆய்வாளர்கள்[60] இவ் வாய்விலிருந்து செல்கூடானது சுரக்கும் குறுமணிகள் பிளாஸ்மா சவ்விற்கு அருகே நெருங்குவதைத் தடுக்கிறதென்பதனைத் தெரிவித்துள்ளனர். மேலும், பயன்படுத்தப்படும் வேதிமத்தின் குறிப்பிட்ட இயக்கப்பண்பு (specificity) முக்கியமானதாகும். சைட்டோசால்சின்-பி ஆக்டோமெரோமியோசினுக்குரிய (acto-meromiosin) ஏடிபேஸ் (ATPase) உயிர் நொதியினைத் தடை செய்கிறது.[61] கணையத்திட்டுகள் உட்பட பல திசுக்களின்

குளுகோசு பயன்பாட்டில் இவ்வேதிமம் குந்தகம் செய்கிறது.[62,63] இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தடை அல்லது தூண்டல் இவ்வேதிமத்தின் அளவைப் பொறுத்து நிருணயிக்கப்படுகிறது. இந்த ஆய்வானது, இவ்வேதிமத்தாக்கம் ஒன்றுக்கு மேற்பட்ட இடங்களிலிருக்கலாமென்று தெரிவிக்கின்றன.[64]

நுண்இழைகள் மற்றும் நுண்குழாய்கள் குறுமணிகள் செல்லும் பாதையினை நிருணயிக்கின்றன என்பதற்கு நிகழக்கூடிய வழிவாய்ப்புக்கள் உள்ளன. ஆனால் இவை எல்லாம் தற்போது அனுமானங்களே. நுண்குழாய்களின் கோசமானது (system) பிளாஸ்மா சவ்வில் ஒரு குறிப்பிட்ட பகுதிக்கு குறுமணிகளே வழிகாட்டும் செயலற்ற வலைப் பின்னலாகும். நுண் இழைகளுடன் இணைந்து நுண்குழாய்கள், குறுமணிகள் நகர்ந்து செல்வதில் வழிகாட்டும். மேலும் செல்கூடானது தடைசெய்யும் பணியினை ஆற்றுவதுடன் செல்சவ்வினைச் சுரக்கும் குறுமணிகள் நெருங்கும்போது ஒரு கடைசியான விவேகத் தூண்டலை வழங்குகிறது.[59]

இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தில் ஆக்டோமியோசின் (acto-miosin) போன்ற சுருங்கும் தன்மையுள்ள புரதங்களின் பங்கு பற்றிய ஆய்வுகள் சரிவர நடைபெறவில்லை. இதுபோன்ற புரதங்கள், பிளேட்லெட்டுகள் (platelets), அட்ரினல் அகணி செல்கள், பால் கொடுக்கும் விலங்குகளின் மூளைச் செல்கள் உட்பட, பலவகையான சுரக்கும் தன்மையுள்ள செல்களிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்டுள்ளன. மூளையின் நரம்புச் சந்திகளின் பைகளிலிருந்து, சுருங்கும் தன்மையுள்ள நியூரோஸ்டெனின் (neurostenin) என்ற புரதம் பிரித்தெடுக்கப்பட்டுள்ளது. நரம்புச் சந்திகளில் கடத்தும் பொருட்களைச் செல்வழி வெளித்தள்ளல் முறையில் வெளியிட உதவும் இப்புரதம், இன்சுலின் வெளியேற்றத்தில் இதுபோன்று செயல்படலாமென்று கூறப்பட்ட ஊகத்திற்கு ஆதாரங்களில்லை. குறுமணிகள் மற்றும் பிளாஸ்மா சவ்வுகள் ஒன்று சேர்வதற்கும், இதன்பிறகு இன்சுலின் வெளியாவதற்கும் தேவையான காரணக்கூறுகள் (factors) அறியப்படவில்லை. மேத்திங்ஸ் என்ற ஆய்வாளர்[47], குறுமணிகளிலும்

பிளாஸ்மா சவ்வுகளிலுமுள்ள ஒரே வகையான மின்னேற்றத்தை நீக்கும்போது, பிளாஸ்மா சவ்வும் குறுமணியும் தழுவும் வாய்ப்பு ஏற்படுகிறது என்று தெரிவித்துள்ளார்.

**இன்சுலின் சுரப்புத்தூண்டிகள்**

இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டும் வேதிமங்கள் இருவகையாகப் பாகுபடுத்தப்பட்டுள்ளன. முதல்வகை தாமாகவே இவ்வியக்கத்தைத் தூண்டுவனவாகும். இதற்குத் துவக்கிகள் (initiators) என்று பெயரிடப்பட்டுள்ளது. சில வேதிமங்கள் தாமாக இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டா. ஆனால், துவக்கிகளுடன் வழங்கும்போது இன்சுலின் சுரப்பினை இவை ஊக்குவிக்கும். இவ்வேதிமங்கள் ஊக்குவிகள் (potentiators) என அழைக்கப்படுகின்றன.

இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டும் பொருள்களைப் பற்றிய விவரங்கள் மதிப்பாய்வுரையில் எழுதப்பட்டுள்ளன.[65,66,67] உடலியல் தூண்டிகளில் குளுகோசு, மேன்னோசு, லூசின் போன்ற வேதிமங்கள் ஐயமற்ற இன்சுலின் துவக்கிகளாகும் மருந்தியல் இன்சுலின் துவக்கிகளாக, சல்பனைல் யூரியாக்கள், பேராகுளோர் மெர்குரிபென்சோவேட், பேரிய அயனிகள, உயர்ந்த அளவு பொட்டாசியம் அயனிகள் ஆகியவை அமைந்துள்ளன. ஊக்குவிகளாக இதர அமினோ அமிலங்கள், சுழல் ஏஎம்பி பிறப்பிக்கும் வினைப்பொருட்கள் (குளுக்ககான், கேஃபின்), குளுகோசு, முன்னோசு தவிர இதர சர்க்கரைகள் மற்றும் சர்க்கரைப் பிறவிகள் (sugar derivatives) உள்ளன. இன்சுலின் சுரப்பு, பல பொருட்களினால் தடை செய்யப்படுகின்றது. மேன்னோ ஹெப்டுலோசு (manno heptulose), குறிப்பாகக் குளுகோசு, மேன்னோசு போன்றவற்றால் ஏற்படும் இன்சுலின் சுரப்புத்துவக்கத்தைத் தடைசெய்கிறது. மேலும் சர்க்கரைகள் துவக்கிகளாக வினைபுரியும்போது, மேன்னோஹெப்டுலோசு, பேரியம், அயனிகள், கூடியவரையில் பேரா குளோராமெர்குரிபென்சோவேட் போன்றவற்றைத் தவிர்த்து மற்றைய இன்சுலின்

தூண்டிகள் உண்டாக்கும் இன்சுலின் சுரப்புக் கரைசலில் வெளிக் கால்சிய அயனிகள் இல்லாவிடில் தடைப்படுகின்றன. அட்ரினலின், டயசாக்ஸைடு (Adrenalin, diazoxide) போன்றவை பல இன்சுலின் தூண்டிகளின் இயக்கத்தினைத் தடை செய்கிறது. பீட்டா செல்களின் ஏடிபி (ATP) இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத் திற்குத் தேவைப்படுகிறது. ஏடிபி உற்பத்தியினை மட்டுப் படுத்தும் வேதிமங்கள் இன்சுலின சுரப்பினைக் குறைக்கின்றன அல்லது முழுமையாகத் தடைசெய்து விடுகின்றன.

## நேர அடிப்படையில் இன்சுலின் வெளியீடு

இன்சுலின் வெளியீட்டின் கால அளவு பற்றிய ஆய்வுகள் அலம்பப்பட்ட எலிக்கணையத்தில் விரிவாக ஆய்வு செய்யப் பட்டது[68]. குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்புக் காலம் இரு இடைப்படிகளைக் (Biphasic) கொண்டது. மிகை யான குளுசோசு செறிவானது 0.5-1 நிமிடத்திற்குள் இன்சுலின் வெளியீட்டு வேகத்தினை மிகத் துரிதமாக அதிகரிக்கின்றது. ஆரம்பத்தில் திடீரென்று உந்தப்படும் இன்சுலின் சுரப்பு படிப் படியாக வேகத்தில் தொடர்ந்து முன்னேறுகிறது. 5-10 நிமிடங்களில் இன்சுலின் சுரப்பு வேகம் ஆரம்ப நிலையை அடைந்துவிடுகிறது. டொல்புடமைடு தூண்டியாகச் செயல்படும் போது, ஆரம்ப துரித இன்சுலின் சுரப்பானது நிலையான ஆனால் அதிவேக இன்சுலின் சுரப்பினால் தொடரப்படுகிறது. 2—3% கணைய இன்சுலின் குளுகோசுத் தூண்டுதலில் முதற் கட்டத்தில் வெளியிடப்படுகிறது இரண்டாம் கட்டத்தில் கணையத்தினை 60 நிமிடங்கள் அலம்பும்போது தோராயமாக 20% இன்சுலின் வெளியிடப்படுகின்றது. இவ்வாய்வுகள், இன்சுலின் சேமிப்புக்கிடங்குகள் இரண்டு உள்ளன என்பதனைத் தெரிவிக்கின்றன. இக்கிடங்குகளில் சிறியது, தூண்டிகள் விளை விக்கும் இன்சுலின் வெளியேற்றத்தில் ஈடுபடுகின்றது. முதற் கட்ட இன்சுலின் வெளியீடு, நிலையற்ற சிறிய கிடங்கிலிருந்தும், இரண்டாம் கட்ட மெதுவான இன்சுலின் வெளியீடு, பெரிய இன்சுலின் சேமிப்புக் கிடங்கிலிருந்தும் தோன்றுகின்றன.

குளுகோசு தூண்டலினால் வெளியாகும் அதிகரித்த இன்சுலின் சுரப்பின் இரண்டாம் கட்ட நிலைக்கு ஒரு அதிகப்படியான குளுகோசின் இயக்கம் காரணமென்று அனுமானிக்கப் பட்டுள்ளது இந்த அதிகப்படியான இயக்கமானது இன்சுலின் மற்றும் முன்னோடி இன்சுலின் உற்பத்தியினை ஊக்குவிக்கும் அல்லது இரண்டாம் பெரிய கிடங்கிலிருந்து இன்சுலின் வெளி யேற்றத்தை ஊக்குவிக்கும். கணிப்பொறி கொண்டு பெறப்பட்ட இரு கிடங்குகள் உருப்படிவு (model), டொல்புடமைட் மற்றும் குளுகோசு தூண்டிகள் வெவ்வேறு வகைகளில் சேர்க்கும்போது ஏற்படும் விளைவுகளைப் பிரதிபலிப்பதாக உள்ளது.

இயக்கஞ் சார்ந்த ஆய்வுகள், நிலையற்ற சிறிய கிடங்கானது ஒரே பண்பற்றதாகவும் இது குளுகோசு உணர் வுந்தல்களில் காஃசியன் பகிர்விணைக் (gaussian distribution) கொண்ட இன்சுலின் சிறு சிப்பங்களைக் கொண்டவையாக உள்ளனவென்றும் வெளிப்படுத்துகின்றன.[68,69] முதற்கட்ட இன்சுலின் சுரப்பினை, உச்சிவரம்பிற்குக் குறைவான குளுகோசினை வெவ்வேறு அளவுகளில் தனித்த தொடர்ச்சி யான படிமுறையில் வழங்கிப் பெறலாம். இதே போன்று இதனை அதிகரித்துச் செல்லும் குளுகோசு செறிவினால் விளையும் சுற்றிச்செல்லும் ஏணிப்படி அமைப்பினை உடைய அமைப்புத் தூண்டலினாலும் பெறலாம். இத்தகைய முதற்கட்ட இன்சுலின் சுரப்பளவு கணிப்பிலிருந்து இவ்வகை முடிவுகள் பெறப்பட்டன.

அனேகமாக நிலையற்றக் கிடங்கானது ஒரே வகை அமைப்புடையதாக இருப்பின் வெவ்வேறு அளவுகளில் குளுகோசு சேர்க்கும்போது இன்சுலின் சுரப்பின்வேகம் வெவ்வேறு திறன்களில் அமையும். மொத்த இன்சுலின் சுரப்பு ஒன்றாகவேயிருக்கும். மாறாக பலதிறனுள்ள தாங்கு எல்லை உணர்வுக் கூறுகளைப் (threshold sensitivities). பெற்ற நிலையற்ற கிடங்கு வெவ்வேறு மொத்த அளவு இன்சுலின்களை வெளியாக்கும். இது தாங்கு எல்லை உணர்வுக்

கூறுகளை அடைந்த அல்லது கடந்த சிறு சிப்பங்களின் எண்ணிக்கையைப் பொறுத்ததாகும். ஆய்வுக்கு கணிப்பீடுகள் இரண்டாவதாகத் தெரிவிக்கப்பட்ட கருத்தையே உறுதி செய்கின்றன.[68,69]

இருவகையான இன்சுலின் சேமிப்புக் கிடங்குகளுக்கு வடிவமைப்பியல் ஆதாரங்கள் இல்லை. பெரிய கிடங்கானது அமைப்புருவான (typical) சேமிக்கப்படும் குறுமணிளைப் குறித்துக் காட்டலாம். நிலையற்ற சிறிய கிடங்கானது எளிதாக இன்சுலின் வெளிப்படத்தோதான இடங்களில் (நுண்குழாய் களின் ஓரமாக) பீட்டா குறுமணிகளைப் பெற்றுள்ளது.

இருவகைக் கிடங்கினைப் பற்றிய நேரிடையான ஆதாரங் கள் கிடைக்கப் பெறாமையினால், இருகட்ட இன்சுலின் சுரப்பிற்கு மற்ற விளக்கங்களும் வழங்க முடியும்.

**தூண்டி—சுரப்பு இணைப்பில் (stimulus—secretion coupling) கால்சியம் அயனிகளின் பங்கு:**

மற்றச் சுரப்புச் செல்களில் காணப்படுவதுபோல், இன்சுலின் சுரப்பு வழிமுறைகள் சைடோபிளாசத்தின் கால்சிய அயனிகள் ($Ca^{++}$) அதிகரிக்கும்போது முடுக்கிவிடப் படுகின்றன வெவ்வெறு வகை ஆய்வு ஆதாரங்கள் இவ்வியக்கத்தில் கால்சிய அயனிகளின் முக்கியப் பங்கினை வலியுறுத்துகின்றன. செல்லு க்கு வெளியே உள்ள கால்சிய அயனிகள் இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தைத் தூண்ட தேவைப்படுகின்றன. அலம்பப்பட்ட எலி கணையத்திலிருந்து இருநிமிட குளுகோசு நாடி (pulse) வழங்கும்போது வெளிப்பட்ட இன்சுலின் அளவு, 0.25-2 மில்லி மோல்கள் என்ற கால்சிய அயனிகளின் அளவினைப் பொறுத்து மாறுகிறது.[70] ஆனால், 5 மில்லி மோல்கள் கால்சிய அயனி களின் அளவுகளில், இன்சுலின் சுரப்பு அளவு, தட்டை நிலையை அடைந்தது. செல் வெளிக் கால்சியத்திற்குப் பதிலாக ஸ்டிரான்சிய ($Sr^{++}$) அயனிகள் சேர்க்கும்போது குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்புக் கணையத்தில் ஏற்பட்டது[71]. இதுபோல் பேரிய அயனிகளும் ($Ba^{++}$) வினைப்பட்டன

பெரிலியம் ($Be^{++}$) அயனிகள் கால்சிய அயனிகளுக்குப் பதிலாக இடங்கொள்ள முடியவில்லை. கால்சிய அயனிகள் முன்னிலையில் 2.5 மில்லி பேரிய அயனிகள் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தடை செய்தன. இதுபோன்ற தடை, மேகன்சிய செறிவினை 12 மி. மோலாராக உயர்த்தும்போது காணப்பட்டது. [71,72] இருதயத் தசையின் சுருங்கும் நிலை, கால்சிய அயனிகளால் உண்டாகிறது. நிக்கல் ($Ni^{++}$) அயனிகள் இதயத் தசைகளின் சுருக்கத்தைக் கால்சிய உள்ளெடுப்பைத் தடைசெய்தோ அல்லது கால்சிய இயக்கத்தால் ஏற்படும் உள்கிளர்ச்சி சுருங்குதல் இணைப்பைத் தடைசெய்தோ மாற்றம் செய்கிறது.

நிக்கல் அயனிகள் இன்சுலின் சுரப்பினை வீரியமாகத் தடைசெய்கின்றன. [73] பீட்டா செல்களுக்குள் கால்சிய அயனிகள் செல்வதைத் தடுக்கும் பொருட்கள் இன்சுலின் சுரப்பைத் தடைசெய்கின்றன. பகுதி உணர்விழப்பு மருந்துகளான (local anales thetics), டெட்ராகெய்ன் (tetracain) போன்றவை பல தூண்டிகளினால் விளையும் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தடை செய்கின்றன. பிளாஸ்மா, மைட்டோகான்டிரியா போன்ற சவ்வுகளில் கால்சிய அயனிகள் உட்செல்வதைத் தடுக்கும் ருத்தினியம் சிவப்புத் (Rutheniumlred), திறனுள்ள இன்சுலின் சுரப்புத் தடையாகும்.

பீட்டா செல் சவ்வுகளின் மின்னோட்ட இயக்கம் மின் உடலிய முறைகள் கொண்டு அளவிடப்பட்டது. [74,75,76] குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட மின் மாற்றுவினை (action potental), 3–4 நொடி இடைவெளிப்பட்டதுடிப்புகளாக(bursts) நிகழ்ந்தன. ஒவ்வொரு மின் மாற்றுவினையும் 25-30 மில்லி நொடி நீடித்தது. இவ்விரு வினைகளுக்கு இடையே உள்ள நேரமும் இதே அளவில் இருந்தது. சராசரி சவ்வின் மின் அழுத்த அளவு, குளுகோசின் செறிவினைப் பொறுத்ததாக அமைந்திருந்தது. இந்த அளவு - 33 மி. வோல்டிலிருந்து – 1 5 மி. வோல்ட் வரை குளுகோசு செறிவு பூஜ்யத்திலிருந்து 27. 5 மி. மோல்கள் வரை அதிகரிக்கும்போது மாறியது. கணையத்திட்டுகளைக் கால்சிய அயனிகள் இடம் பெறாதக் கரைசல்களில் 60 நிமிடங்

கள் வைத்திருக்கும்போது இவற்றில் குளுகோசினால் தூண்டப்படும் மின் மாற்றுவினை அழிந்தது. இவ்வினையில் கால்சியத்தின் செறிவினை 7. 7 மி. மோலாக அதிகரிக்கும் போது, குளுகோசினால் தூண்டப்படும் மின் மாற்று வினையின் அதிர்வு அலையின் வீச்சு (amplitude) அதிகரித்தது. ஸ்டிரான்சியம், கால்சியத்திற்குப்பதிலாகச் செயற்பட்டது. மேங்கனீஸ் ($Mn^{++}$) மின் அழுத்தத்தினைத் தடை செய்தது. மேலும், செல்களில் துருவ நிலை மாற்றத்தை ஏற்படுத்தியது. மின் வினை மாற்றங்கள், குளோரைடு அயனிகளின் (Cl) செறிவு மாற்றங்களுக்கு உணர்வற்றவைகளாகயிருந்தன. ஆனால், சோடிய ($Na^{+}$)அயனிகளின் செறிவினை 25 மி மோல்களுக்குக் குறைக்கும்போது அதிர்வு அலையின் வீச்சு அதிகரித்தது. இவ்வாய்வுகளிலிருந்து பீட்டா செல்களில், குளுகோசினால் தூண்டப்படும் மின் ஓட்டம் கால்சிய அயனிகள் உட்புகுதலினால் ஏற்படுகிறதென்பது தெரியவருகிறது.

கால்சிய அயனிகளின் முக்கியப் பங்கு பிரித்தெடுக்கப்பட்ட எலிகளின் கணையத்திட்டுகள் கால்சிய அயனிகளை நடத்தும் முறையிலிருந்து தெரியவருகிறது.[52] கணைதிட்டுயத்க், களைக் கதிரியக்க கால்சியத்துடன் (45 $Ca^{++}$) 90 நிமிடங்கள் வினைபுரியச் செய்து இத்திட்டுகளை நன்கு கழுவும்போது, தங்கியிருக்கும் கதிரியக்கக் கால்சிய அளவு, குளுகோசினால் அதிகரிக்கப்படுகின்றது. இதுவே ஆரம்பப் பரிசோதனையாகும். இதைத் தொடர்ந்த ஆய்வுகளில் கதிரியக்கக் கால்சியமானது கணையத்திட்டுகளில், முன்கூட்டியே சுமை ஏற்றப்பட்டது. இத்திட்டுகளைப் பலவகையான நிலைகளில் அலம்பும்போது கதரியக்கக் கால்சிய வெளியேற்ற வேகம் தொடர்ந்து கணிக்கப்பட்டது. கணையத்திட்டுகளைக் குளுகோசு தூண்டலுக்கு உட்படுத்தும்போது ஆரம்பத்தி கதிரியக்கக் கால்சியம் வெளியாவதில் வேகக்குறைவு இருந்து பிறகு குறிப்பிடத்தக்க அளவு வெளியேறும் வேகம் அதிகரித்தது. இன்சுலின் வெளியேற்றத்தைத் தடுக்கும் சூழலில் (கால்சிய அயனிகள் இடம் பெறாதக் கரைசல்கள் அல்லது கனநீர் சேர்க்கப்பட்டவை), குளுகோசி

னால் தூண்டப்படும் இரண்டாம் நிலைக் கால்சிய வெளியேற்ற அதிகரிப்பு நிகழவில்லை. ஆகவே, இரண்டாம் நிலைக் கால்சிய வெளியேற்ற அதிகரிப்பு சுரப்பு குறுமணிகளில் இணைந்துள்ள கால்சியத்துடன் தொடர்புபடுத்தப்பட்டுள்ளது. இன்சுலினுடன் சேர்ந்து கால்சியமும் ஒரே நேரத்தில் வெளிப்படுவதால் இந் நிலை ஏற்படுகிறது. செல்லினுள்ளே இருக்கும் கால்சிய அள வினைக் குளுகோசு கால்சியம் பிளாசுமா சவ்வு வழியாக வெளிச் செல்வதைத் தடைசெய்து அதிகரிக்கின்றதென்று அனு மானிக்கப்பட்டது.

இன்சுலின் சுரப்பு வேகத்தினை தூண்டிகள் மற்றும் தடை மங்கள் சேர்த்துக் கட்டுப்படுத்தும்போது, இன்சுலின் சுரப்பு வேகத்திற்கும் கணையத்திட்டுக்களின் கால்சியத் தேக்க அளவிற் கும் நேரான தொடர்பு உள்ளது. இத்தொடர்புக்கு விதிவிலக்காக சுழல் ஏஎம்பி அளவினை அதிகரிக்கும் வேதிமமான தியோபிலின் (theophylline) குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப் பினை அதிகரித்தது. ஆனால், குளுகோசினால் தூண்டப்படும் கால்சியத் தேக்க அளவினை மாற்றவில்லை. எனினும், அலம் பல் சோதனைகள் மூலம் கதிரியக்கக் கால்சிய சுமை பெற்ற கணையத்திட்டுகளிலிருந்து தியோபிலின் கால்சிய வெளி யேற்றத்தை அதிகரித்ததெனத் தெரியவருகிறது. இவ்வியக்கம் குளுகோசு இருக்கும் சூழலைவிட, இல்லாத சூழலில் மிக வீரிய மாக நடைபெற்றது. மேலய்ஸ் [53] என்ற ஆய்வாளர் தியோபிலின் இயக்கமானது, கால்சியம், செல்களிலுள்ள நுண் அங்கங்களி லிருந்து சைடோபிளாசத்திற்குச் செல்வதைத் தூண்டுகிற தென்று கூறுகிறார். குளுகோசு இல்லாதபோது பெரும்பான்மை யான கால்சியம் செல்களிலிருந்து இழக்கப்படுகின்றது. ஆகவே தான் தியோபிலின், குளுகோசு இல்லாத சூழலில் இன்சு லின் சுரப்பினைத் தொடர்ந்து விளைவிக்க முடியவில்லை குளுகோசு செல்களிலிருந்து கால்சிய வெளியேற்றத்தைத் தடை செய்கிறது)

**சுழல் ஏஎம்பியின் பங்கு (Cyclic AMP)**

இன்சுலின் சுரப்பு வேகம் பீட்டா செல்களின் சுழல் ஏஎம்பியின் அளவினைப் பொறுத்து மாறுகிறதென்பதற்குக் கருத்தைத் தூண்டுகிற ஆதாரங்கள் உள்ளன.[46,47] தகுந்த சூழல்களில், அடினைல் சைக்லேசு (adenyl cyclase) என்ற உயிர் நொதியினைத் தூண்டும் அங்கமங்கள் (குளூக்கான் அல்லது பீட்டா பரிவு நரம்புத் தடைகள்) அல்லது சுழல் ஏஎம்பி பாஸ்போ டை எஸ்டரேஸ் உயிர் நொதியினைத் தடை செய்யும் அங்கமங்கள் (கேஃபின் அல்லது தியோபிலின்) இன்சுலின் சுரப்பு வேகத்தினை அதிகரிக்கின்றன. சுழல் ஏஎம்பி அதுவாகவோ அல்லது இதன் பிறவியான டை பியூட்ரைல் சுழல் ஏ எம் பியோ இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுவதாகத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது. இவ்வியக்கங்கள் இவற்றுக்குரிய தனிப்பட்ட பண்பா என்பது ஐயத்தில் உள்ளது. ஏனெனில், ஏஎம்பி (AMP), ஏடிபி (ADP), ஏடிபி (ATP), போன்ற வேதிமங்களும் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுகின்றன. அண்மைக் காலங்களில் கணையத் திட்டுக்களில் சுழல் ஏஎம்பி செறிவு பல நிலைகளில் மாறுவதைக் கணக்கிட துல்லியமான வழிமுறைகள் கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளன. அடினைல் சைக்லேசு, பாஸ்போ டை எஸ்டரேசு, சுழல் ஏஎம்பியினை நம்பியுள்ள புரதக் கைனேசுக்கள் போன்றவை ஆழமாக ஆராயப்பட்டு உள்ளன. இவ்வாய்வுகளின் நோக்கமாவது, குளூகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்புச் சுழல் ஏஎம்பி வழியாக இயக்கப்படுகிறதாவென்பதாகும். பெரும்பான்மையான ஆதாரங்கள், பீட்டா செல்களில் சுழல் ஏஎம்பி அதிகரிப்பு இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுவதற்குத் தேவையில்லையென்றும், ஆனால் இதன் அதிகரிப்பு இன்சுலின் சுரப்புத் துவக்கிகளின் (initiators) திறனை மிகைப்படுத்துகிறதென்றும் தெரிவிக்கின்றன. சுரப்பினைத் தூண்டும் அளவுள்ள குளூகோசினைச் சேர்க்கும்போது, இன்சுலின் வெளியீடு அதிகரித்தாலும் குளுக்கோசுச் செறிவு, எலி, சுண்டெலி கணையத் திட்டுகளில் சுழல் ஏஎம்பி அளவினை அதிகரிக்கவில்லை.[77,78] கணையத் திட்டுகளில் உள்ள பாஸ்போ டை எஸ்டரேசு[79] அடினைல் சைக்லேசு[80] சுழல் ஏ எம்பியைச் சார்ந்துள்ள புரதக் கைனேசுகள்[81] போன்ற

வற்றின் இயக்கங்கள் குளூகோசினால் பாதிக்கப்படவில்லை. இதற்கு மாறாக கேஃபின் (Caffeine), ஐசோபுடைல் மெதைல் சாந்தின் (isobuty! methyl xanthine) போன்றவை பாஸ்போடை எஸ்டரேசு நொதியினைத் தடைசெய்து, சுழல் ஏஎம்பிச் செறிவிதைின ஏற்படுத்தன. இவை இன்சுலின் சுரப்பினை ஆரம்பிக்கவில்லை. ஆனால், குளூகோசின்இயக்கங்களை வலுப் படுத்தின (77-80).

சல்பனைல் யூரியா அங்கமங்கள் தூண்டும் இன்சுலின் சுரப்பில் சுழல் ஏஎம்பி உடைய பங்கும் சமீப காலங்களில் ஆய் வாளர்களின் கவனத்தைக் கவர்ந்து வருகிறது. சுண்டெலிகளின் கணையத்திட்டுகளின் சாறுகளில் (extracts) கிளிபென் கிளமைடு (glibenclamide) பீட்டா செல்களின் பாஸபோடை எஸ்டரேசு நொதியின் இயக்கத்தைத் தடை செய்கிறது[79]. இம் மருந்து இந்த அடினைல் சைக்ளேசு[80] சுழல் ஏஎம்பியைச் சார்ந்த புரதக் கைனேசு[81] நொதிகளின் இயக்கத்தினை அதிகரிக் கிறது. சல்பனைல் யூரியாக்கள் கணையத்திட்டுக்களின் செல் களுக்கு வெளியே காணப்படுகின்றன. அனேகமாக பிளாஸ்மா சவ்வின் சில பொருட்களுடன் வினைபுரியலாம். அடினைல் சைக்ளேசு நொதி இச்சவ்வுகளில் உள்ளன. பாஸ்போ டை எஸ்டரேசு நொதியின் இருக்கை அறியப்படவில்லை.

கணையத்திட்டுகளின் அடினைல் சைக்ளேசு நொதி, புளோரைடு, புரஸ்டா கிளான்டின்கள், குளுக்ககான்கள் ஏசிடி ஹெய்ச், செக்ரடின், பேங்கிரியாசைமின் ஜிடிபி (GTP) போன்ற வற்றால் தடை செய்யப்படுகின்றது.[80,82,83] சுழல் ஏஎம்பியுடன் வினைப்படும் கே எம் (Km) மதிப்பெண்களில், மாறுபடும் இரு வகையான பாஸ்போ டை எஸ்டரேசுகள் கணையத்திட்டுச் சாறுகளில் கண்டுபிடிக்கப்பட்டுள்ளன.[79,84] குறைந்த கே எம் மதிப்பெண் பெற்ற நொதியின் இயக்கம் மெதைல் சாந்தின் சல்பைனல் யூரியா போன்றவற்றால் தடை செய்யப்படுகின்றது. இமிடசோலினால் வினை ஊக்கம் பெறுகிறது.[79] குளுக்ககான், மெதைல் சாந்தின் (methyl xanthine) சல்பைனல் யூரியாக் கள் போன்றவற்றுடன் எலிக்கணையத்திட்டுகளை வினைப்

படுத்தி அடைகாக்கும்போது, சுழல் ஏஎம்பியைச் சார்ந்த புரதக் கைனேசு இயக்கம் தூண்டப்படுகிறது. இவ்வினையினை அட்ரினலின் டயசாக்ஸைடு போன்றவை தடைசெய்கின்றன.[8] மற்ற திசுக்களின் நிகழ்வதுபோல் இவ்வுயிர் நொதிக்கட்டு. வினை ஊக்குகிற (Catalytic) மற்றும் சீர்படுத்தும் (regulatcry) துணைப்பகுதிகளாகப் பிரியும் தன்மையுடையது.[85] இத்தகவல் கள் சுழல் ஏஎம்பி இன்சுலின் வெளியீட்டுக் கட்டுப்பாடு இயக் கத்தில் சரிபடுத்தும் பொருளாக (modulators) பங்கேற்கிறதென் பதை வலியுறுத்துகின்றன. பீட்டா செல்களில் இவ்வேதிமச் செறிவு, குளுகோசு போன்ற துவக்கியினால் ஏற்படும் இன்சுலின் வெளியீட்டு அளவினை மிகைப்படுத்துகின்றது.

**இன்சுலின் வெளியீட்டில் கால்சிய அயனிகள், சுழல் ஏஎம்பி போன்றவற்றின் இயக்க இடங்கள்:**

இன்சுலின் வெளியீட்டு இயக்கத்தில், கால்சிய, சுழல் ஏஎம்பி போன்றவற்றின் உத்தேசமான இயக்க இடங்கள், அனு மானிப்பு நிலையிலேயே தற்போது உள்ளன. இவ்வேதிமங்கள் பீட்டா செல்களின் கிளர்ச்சியினையும், இன்சுலின் சுரப்பினை யும் இணைக்கின்றன என்று கூறப்படுகிறது.[86] இன்சுலின் கரப்பு இயக்கத்தில் எழும் நிகழ்ச்சிகளைப் பற்றிய ஓர் உருப்படிவு தயாரிக்கப்பட்டது. நுண்குழல், நுண் இழைகள் அடங்கிய அமைப்பின் ஒரு பகுதியைப் பாஸ்பேட் ஏற்றம் செய்யும் புரதக் கைனேசினைச் சுழல் ஏஎம்பி தூண்டுகிறது. இதனால் இவ் வமைப்பு கால்சிய அயனிகளுக்கு எதிர்ச்செயல் காட்டும் தன்மை யினைப் பெறுகிறது. கால்சிய அயனிகளால் எழுச்சி உண்டாக் கப்பட்ட இவ்வமைப்பு பீட்டா குறுமணிகளைப் பிளாசுமா சவ் விற்கு நகர்த்திச் செல்லும் சுருக்கு இயக்கத்தினை பெறுகிறது. மேலும் கால்சிய அயனிகள் செல்வழி வெளித்தள்ளலுக்குத் தேவையான சவ்வு-சவ்வு உள்ளீட்டு வினைகளையும் தோற்று விக்கின்றன. நிகழக்கூடிய மற்றுமொரு இயக்கமாக கால்சிய மானது, சுரப்புக் கூட்டினை நேராகத் தூண்டலாம் அல்லது கால்சிய சார்புடைய புரதக் கைனேசு தோற்றுவிக்கும் பாஸ் பேட் ஏற்றத்தின் மூலம் மறைமுகமாகத் தூண்டலாம். சுழல்

ஏஎம்பி வினைபுரியும் இடமாக செல்களின் உள்ளே காணப்படும் நுண் உறுப்புகள் அமையலாம். இவ்வுறுப்புகள் கால்சியத்தைப் பெற அல்லது வெளியிட, சுழல் ஏஎம்பி உதவி புரியலாம். இந்நிகழ்ச்சிகளை நன்கு அறிந்து கொள்ள மிகுத்துக் காணப் படும் மற்றைய சுரப்பு செல்களைக் கொண்டு நடத்தப்படும் ஆய்வுகள் உதவும்.

## குறி உணர்தலும் செயலாக்கமும் (sigral recognition and transtuction)

இருவகைக் குறிகளான நியமப்பொருள், ஹார்மோன்கள் போன்றவைகளுக்குப் பீட்டா செல்கள் எதிர்ச்செயல் அளிக் கின்றன. நியமப்பொருள்களாவன: சர்க்கரைகள், அமினோ அமிலங்கள், கொழுப்புகளின் விளைமப் பொருட்கள். பீட்டா செல்களில் குளுகோசின் விளைவுகளுக்கு முக்கியத்துவம் அளிக் கப்படுகிறது. ஏனெனில் இவ்வியக்கம் குளுகோசு அளவினை இயல்பான நிலையில் பராமரிப்பதில் முக்கியப் பங்கினை ஆற்றுகிறது.

## குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட இன்சுலின் வெளியீடு

குளுகோசு ஏற்பிகளின் உருப்படிவு கீழ்க்கண்ட ஆய்வுக் கணிப்புகளை விளக்குவதாக அமைய வேண்டும். துவக்கிகளுடன் தொடர்புடைய ஏற்பிகள் அதிகப் படியான வகைச் சுட்டினைக் காட்டுகின்றன (specificity). சர்க்கரைகள், இவற்றின் பிறவிகள் போன்றவற்றை, ஆராயும்போது, குளுகோசு, மேன்னோசு, டி-கிளிசரால்டிஹைடு போன்றனவும், குறைந்த அளவிற்குக் குளுகோசமினும், இன்சுலின் சுரப்பினைத் துவக்குகின்றன. என் அசிடைல் குளுகோசமின் சுண்டெலி கணையத்திட்டுக்களில் குளுகோசு, டி-கிளிசரால்டிஹைடு, லூசின் போன்றவை துவக்கி களாகச் செயல்படும் போது ஏற்படும் இன்சுலின் வெளியீட் டினைத் தீவிரப்படுத்தியது. டி-பிரக்டோசு, டி-கேலக்சடாசு போன்ற சர்க்கரைகள், குளுகோசு துவக்கிகளாக வினைபுரி யும்போது, இன்சுலின் சுரப்பினைப் பலப்படுத்தின. டி-கிளிசரால் டிஹைடு துவக்கியாக இயங்கும்போது, டி. மேன்னோஹப்டு

லோசு, இன்சுலின்சுரப்பினை ஊக்குவித்தது.[87,88] குளுகோசுக்கு எதிர்வினை எஸ் (S) என்ற வடிவில் உள்ளது. இயல்பான பட்டினி சர்க்கரை அளவைவிடக் குளுகோசு மிகும்போது, உணர்வு நுட்பம் மிக அதிகரிக்கின்றது. இப்பண்புகள் குளுகோசு ஏற்பிகளுக்குரியதாக உள்ளன. குளுகோசு ஏற்பிகள் குளுகோசுடன் இணைந்து இன்சுலின் சுரப்பினைத் துவக்கும் இளமை அமைப்பினை முடுக்கிவிடுகின்றன.

குளுகோசு ஏற்பிகளுக்கு இருவகை உருப்படிவங்கள் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன.[89] ஒழுங்கியாக்கி இருக்கை உருப்படிவத்தில் (regulatory sitemodel), குளுகோசு, செல்தளத்தின் ஏற்பிகளுடைய மாற்று இடக்கை மட்டுப்படுத்துவனவாக (allostereic modifier), இயக்கம் செய்கிறது. குளுகோசானது ஏற்பிகளுடன் இணையும்போது, சவ்வுகளின் ஊடுருவும் நிலை (permeability) மாறுதலின் காரணமாக கால்சிய அயனிகள் உட்செல்வதை ஊக்குவித்து செல்வழி வெளித்தள்ளலை உண்டாக்குகிறது. நியமப்பொருள் இருக்கை உருப்படிவத்தில் (substrate site model) குளுகோசு, பீட்டா செல்களில் வளர்சிதை மாற்றத்திற்கு உட்படுத்தப்பட்டு, செல்களினுள்ளே காணப்படும் விளைமப் பொருள்கள் அல்லது துணைக்காரணியின் (co-factor) செறிவில் மாற்றத்தைத் தோற்றுவிக்கிறது. இம்மாற்றம் கால்சிய அயனிகள் உட்செல்வதைத் துவக்கி, செல்வழி வெளித்தள்ளல் இயக்கத்தினை ஊக்குவிக்கிறது. இவ்வுருப்படிவத்தில், குளுகோசு ஏற்பி, ஓர் உயிர் நொதியாகக் கருதப்பட்டுள்ளது. இந்த நொதியானது பீட்டா செல்களின் வளர்சிதை மாற்றத்திற்காக உட்புகும் குளுகோசு அளவினைக் கட்டுப்படுத்துகிறது. இவ்விரு உருப்படிவங்களும் பலவகையான முரண்பாடுகளைக் கிளப்பியுள்ளன. தற்போதைய நிலை கீழே விளக்கப்பட்டுள்ளது.

**ஒழுங்கியாக்கி இருக்கை உருப்படிவம் (Regulatory-site model)**

சர்க்கரைகளின் வளர்சிதை மாற்றங்களைச் சர்க்கரைகளினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் வெளிநீக்க விளைவுகளிலிருந்து நீக்கும்போது கிடைத்த ஆதாரங்கள் இந்த உருப்படிவத்தை

ஆதரிப்பதாக உள்ளன. நியமப்பொருள்-இருக்கை உருப்படிவத்தில் இன்சுலின் சுரப்புத்திறனும், சர்க்கரை வளர்சிதை மாற்றத்திறனும் ஒரே மாதிரி இருக்க வேண்டுமென்று அனுமானிக்கப்பட்டது. இவ்வுருப்படிவத்திற்கு எதிர்ப்பு வந்துள்ளது. அதாவது சர்க்கரை மிகைக் காரணமாக கணையத் திட்டுக்களில் உண்டாகும் குளுகோசு சிதைவு இடைவினைமங்கள் (glycolytic n termediales) செறிவு மாற்றங்கள் மிக மெதுவாகத் தோன்றுகின்றன. ஆனால், இது துரிதமாக வெளியேறும் இன்சுலின் எதிர்ச்செயலினை விளக்குவதாக அமையவில்லை[88]. ஆனால் இக்கருத்திற்கு மற்ற ஆய்வுகளினால் ஆதரவு கிடைக்கவில்லை. பேன்டன்[88] என்ற ஆய்வாளர் கணையத்திட்டுக்களை அதிகச் செறிவு குளுகோசுக் கரைசலில் இடும்போது பிரிடின் நியூக்ளியோடைடுகளின் சுடர்விடும் தன்மையில் (fluorescence) துரித மாற்றம் நிகழ்ந்ததென விவரிக்கிறார். செல்வெளி குளுகோசு அளவினை அதிகரிக்கும்போது 5 நிமிடங்களில் சுண்டெலி எலி கணையத்திட்டுக்களின் ஹெக்சோசு பாஸ்பேட் (hexose phosphate) அளவு அதிகரித்தது.[89] குளுகோசு சிதைவின் தடைமமான அயோடோஅசிடேட், குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்பினைக் குளுகோசு சிதைவு மாற்றங்களிலிருந்து பிரிக்கும் முயற்சியில் பயன்படுத்தப்பட்டது (63). 0.2 மி. மோலார் அயடோஅசிடேட், உயிர்ப்பு (respiration) வினைக்குத் தேவையான பைருவேட்டினையும் சேர்க்கும்போது, குளுகோசு இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தூண்டியது. குளுகோசு சிதைவு வினையின் குறியீடான லேக்டேட், மிகக்குறைந்த அளவில் உண்டாகிறது. அயடோஅசிடேட் மிகைத்த குளுகோசுச் செறிவில், இன்சுலின் சுரப்பினை ஊக்குவிப்பதால்[90] மேலே கூறப்பட்ட ஆய்வு முடிவுகளை விளக்குவது சிரமமாகிறது. மேலும் லேக்டேட் மொத்த அளவு அவசியமான குளுகோசு சிதைவு வினையின் திறனை பிரதிபலிப்பதாக இல்லை. லேக்டேட் உற்பத்தியினை அளவீடாகக் கொண்டு, லேக்டோஸ் அல்லது 3-ஓ-மிதைல் குளுகோஸ் முன்னிலையில் கணிக்கப்பட்ட குளுகோசு சிதைவு வினையின் அதிகரிப்பு, இன்சுலின் சுரப்பில் இதே அளவு மாற்றத்தினை ஏற்படுத்தவில்லை.[64] கணையத்

திட்டுக்களின் குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றத்தில் கேலக்டோஸ், 3-ஓ-மிதைல் குளுகோஸ் போன்ற விளைவுகள் பின் ஆய்வுகளில் தெரியவரவில்லை[91]. ஒழுங்கியாக்கி-இருக்கை ஆதரவாக மற்றுமொரு சிந்தனைக்கோடு வேறுசில ஆய்வுகளிலிருந்து கிடைக்கப்பெற்றுள்ளது. அதாவது வளர்சிதை மாற்ற வினைக் குட்படாத சர்க்கரையான கேலக்டோசு, இன்சுலின் சுரப்பினை ஊக்குவித்தது.[92] குளுகோசமின், என் அசிடைல் குளுகோசமின் காலத்தில் வளர்சிதை மாற்றமடையாத சர்க்கரைகளென அழைக் கப்பட்டன. இச்சர்க்கரைகள், சுண்டெலி, மற்றும் எலிக் கணையத்திட்டுக்களில் வளர்சிதை மாற்றத்தை அடைகின்றன [88,92], ஆனால் கேலக்டோசு, இவ்விருத் திட்டுக்களிலும் குறிப் பிடும் அளவு வினை மாற்றம் அடைவதில்லை.[89] ஆகவே தான் கேலக்டோசு, இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுகிறதென்றக் கணிப்பு[92]. முக்கியத்துவம் வாய்ந்ததாகும். ஆனால் இக் கணிப்பு மற்ற ஆய்வாளர்களினால் உறுதி செய்யப்படவில்லை [87,93,96] கணையத்திட்டுக்களின் சாற்றில் சவ்வு தொடர்புடைய குளுகோசு இணைப்பு இயக்கமும் மற்றும் இவ்வியக்கம் குளு கோசு போக்குவரத்து அமைப்பினைச் சார்ந்ததல்ல என்ற கணிப்பும் ஒழுங்கியக்கி இருக்கை உருப்படிவத்திற்கு நேரிடை யான ஆய்வு ஆதாரங்களாகும். ஆனால் ஒரு எளிய கணக்கு இத்தகைய உருப்படிவத்தினை விளக்குவதில் உள்ள முக்கிய இடர்ப்பாடுகளைத் தெரிவிக்கிறது ஒரு செல்லில் 20,000 குளு கோசு ஏற்பிகள் (கொழுப்பு செல்களின் இன்சுலின் ஏற்பிகளின் அடர்த்தி இருப்பதாகக் கற்பனை செய்யும்போது 1000 கணையத் திட்டுக்கள் (தற்போதுள்ள முறைகளைக்கொண்டு பிரித்தெடுக் கப்படும் திட்டுக்களின் உச்ச எண்ணிக்கை $2 \times 10^{10}$ குளுகோசு மூலக்கூறுகளை இணைக்கவல்லன) குளுகோசு ஏற்பிகளின் குளுகோசு கேஎம்சி 5 மி. மோல்கள் என்று இருப்பதால் உச்ச குளுகோசு இணைப்பிற்கு 50 மி. மோல்கள் குளுகோசு கரைசல் தேவைப்படும். $2 \times 10^{10}$ மூலக்கூறுகள் இணைவதால் 5 மி. மோலார் குளுகோசுக் கரைசல் குறைந்தபட்சம் 10% மாறுதல டையும் இக்கரைசல் $10^{-7}$ மைக்ரோலிட்டர் கனபரிமாணத்தைப் பெற்றிருக்கும். இச்சிக்கலுக்குத் தீர்வு வித்தியாச ஸ்பெக்ட்ரா

மெட்ரி (difference spectrometry) என்ற மற்றொரு முறையினைப் பயன்படுத்துவதாகும். கணையத்திட்டுச் சவ்வுகளுக்குக் குளுகோசு அல்லது மேன்னோஸ் சேர்க்கும்போது, 283 நானோமீட்டர் ஒளிக்கதிர் உட்கிரகிப்பில் மாற்றம் தென்பட்டது. மற்ற சர்க்கரைகளின் விளைவுகள் தெரிவிக்கப்படவில்லை. சர்க்கரைப் போக்குவரத்து அமைப்புடன் இணைவதால் நிகழக்கூடிய சர்க்கரை–புரத உள்ளீட்டு வினைகள் தொடர்பான சாத்தியக் கூறுகள் புறக்கணிப்பதற்கில்லை.

**நியமப்பொருள்–இருக்கை உருப்படிவம் (Substrate-site model)**

இன்சுலின் சுரப்புத்திறன், வளர்சிதை மாற்றப் பாதையில் குளுகோசு மிகுத்துத் தள்ளப்படுவதால் அதிகரிக்கிறதென நியமப்பொருள்—இருக்கை உருப்படிவம் வலியுறுத்துகிறது. ஆரம்ப கால எண்ணப்படி, இவ்வுருப்படிவம், குளுகோசின் விளைமப்பொருள், இன்சுலின் சுரப்பினைத் தொடங்கலாமென்று சாத்தியக் கூறினை இயம்புவதாக இருந்தது. மற்றொரு சாத்தியக் கூறானது, செல்வெளிச்செறிவு மாறுதலினாலும், செல்களின் வளர்சிதை மாற்றங்களினாலும், செல்லினுள் புகும் குளுகோசு அயனிகள் உட்செல்வதை ஊக்குவித்து, இன்சுலின் சுரப்பினைத் தொடங்கலாம். இவ்வகை எண்ணங்கள், குளுகோசு அல்லது மேன்னோஸ் பயன்பாட்டு அதிகரிப்பு, இன்சுலின் சுரப்பு அதிகரிப்புடன் தொடர்புடையதாகயிருக்குமென்ற அனுமானத்தைத் தோற்றுவித்தது. செல்வெளிக் குளுகோசு செறிவினை மாற்றுவதால் நிகழும் குளுகோசு பயன்பாடு, இன்சுலின் சுரப்பு போன்றவைகளின் மாறுபாடு பற்றிய சோதனைகள் எதிர்பார்ப்பினை முழுமை செய்வதாக அமைந்தன[87]. இவ்வினைகள் மேன்னோ ஹெப்டுலோஸ், குளுகோசமின் (இது குளுகோசு பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவதைத் தடை செய்வது) போன்றவைகளினால் தடை செய்யப்பட்டன. குளுகோசு சிதைவினை தடைசெய்யும் அயடோஅசிட்டேட்டும் இவ்வினைகளைத் தடை செய்தன. இவ்வாய்வுகளில் ஆக்ஸிஜன் பயன்பாட்டினை அளவிட நுண்ணிய வழிமுறை

களான[97] குளுகோசு சிதைவு ஓட்டம் (glycolytic flux) குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றம்[98], [99] ஐந்து கார்பன் சர்க்கரை சுழற்சி ஓட்டம் (pentocycle flux) [100], [101], லேக்டேட் உற்பத்தி[99], கணையத் திட்டுக்களின் விளைமப்பொருட்கள் [88], [89], [99], [102], திட்டு உயிர் நொதிகளின் இயக்கங்கள் (105-108), திட்டு ஏடீபி (88) போன்ற வழிவகைகள் பயன்படுத்தப்பட்டுள்ளன.

வளர்சிதை மாற்றத்திற்கும் மற்றும் இன்சுலின் சுரப்பிற்குமுள்ள நெருங்கிய உறவு, சர்க்கரை, இதன் பிறவிகள்[87] தோற்றுவிக்கும் இன்சுலின் சுரப்பு, இவ்வேதிமங்களின் பீட்டா செல்களுக்கு எரிபொருளாக பயன்பாட்டுத்திறன் போன்ற ஆய்வுகளிலிருந்து தெரியவருகிறது. இவை எரிபொருளாகப் பயன்படுவதை ஆக்ஸிஜனேற்ற வேகம் மற்றும் ஏடிபி (ATP) செறிவினை நிலைப்படுத்துவதிலிருந்து தெரிந்து கொள்ளலாம்[88]. அதிக எண்ணிக்கையில் குளுகோசுப் பிறவிகளை சுண்டெலி மற்றும் எலி கணையத்திட்டுக்களில் சோதித்த போது, வளர்சிதை மாற்றத்திற்கு உட்படாத குளுகோசு பிறவிகள் அனைத்தும் இன்சுலின் சுரப்பினைத் துவக்குவதற்குரிய திறன் பெற்றிருக்கவில்லை[88]. சுண்டெலி கணையத்திட்டுக்களில் டீ. கிளிசரால்டிஹைடு மாற்றுமின் வினயைத் தூண்டி இன்சுலின் வெளியேற்றத்தைத் தூண்டியது.[88] சுண்டெலி கணையத் திட்டுக்களினால் இவ்வேதிமம் வளர்சிதை மாற்றம் அடைந்தது. கிளிசரால்டிஹைடு குளுகோசு சிதைவு வழி நடைப்பாதையில் (pathway), மூன்று கார்பன் சர்க்கரை பாஸ்பேட் (triose phosphate) என்ற நிலையில் நுழைவதால், இதன் வளர்சிதை மாற்றம் குளுகோசின் வளர்சிதை மாற்றம் போல் மேன்னோஹெப்டுலோசுவினால் பாதிப்படைவதில்லை[88] நியமப் பொருள் இருக்கை உருப்படிவம், கிளிசரால் டிஹைடு தூண்டிய இன்சுலின் சுரப்பு மேன்னோ ஹெப்டுலோசினால் தடைப்படாது என்பதனைக் குறிகூறவல்லது. இந்த எண்ணம் சோதித்து உறுதி செய்யப்பட்டது.[88]

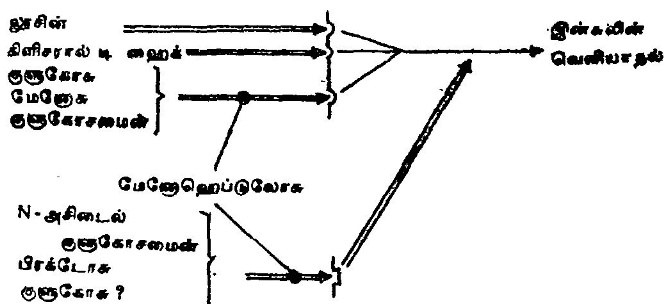
கணையத்திட்டுக்களின் ஏடிபி (ATP) அளவினைச் சமசீராக வைப்பதற்கு, ஓரளவு வெளிஎரிபொருள் தேவைப்படுவதால்

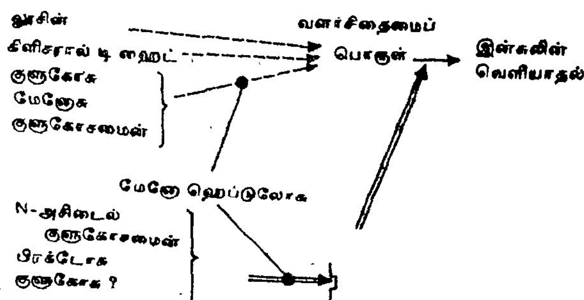
இத்தகையப் போக்கு இன்சுலின் சுரப்பில் விளைமப்பொருள் களின் விளைவுகளை விளக்குவதில் சிரமத்தை உண்டு பண்ணியது. ஏடிபி (ATP) உற்பத்தியைத் தடைசெய்யும் வேதிமங்கள் இன்சுலின் சுரப்பினையும் தடைசெய்கிறது. சுண்டெலி கணையத்திட்டுக்களை வெளி நியமப் பொருட்கள் சேர்க்காமல் அடைகாக்கும்போது 2 மணி நேரத்தில் 50% ஏடிபி அளவு குறைந்துவிடுகிறது[88]. ஆகவே வளர்சிதை மாற்ற மடைந்த சர்க்கரை இயக்கமானது, இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டவல்ல ஏடிபி (ATP) செறிவினை உற்பத்தி செய்வதாக அமையலாம். சர்க்கரைகளினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தினைப் பற்றிய இதுபோன்ற விளக்கங்களை முற்றிலும் புறக்கணிக்கமுடியாது. கணையத்திட்டுக்களில் தேவை யான இன்சுலின் சுரப்பு துவக்கிகளை மற்றும் ஊக்கிகளையும் சேர்க்கும்போது, இன்சுலின் சுரப்பு வேகத்திற்கும் ஏடிபி (ATP) செறிவு அளவுக்கும் தொடர்பு இல்லை.[88] இத்தகைய ஆய்வு கள் மேற்சொன்ன விளக்கத்தினைப் பரிந்துரைப்பதாக இல்லை.

இவ்வாய்வுகள் ஒரே சீரமைப்பாகயிருப்பினும் நியமப் பொருள் இருக்கை உருப்படிவத்தினை நிலை நிறுத்துவதாக அமையவில்லை.

மேலும் இன்சுலின் சுரப்பில் சர்க்கரைகளின் வகை சார்பு (Specificity) பற்றிய இதர பிற ஆய்வுகள், இத்தகைய விளக்கங் களுக்கு ஆதரவு நல்குவதாக அமைந்துள்ளன. இன்சுலின் சுரப்பினைத் தோற்றுவிக்கும் குளுகோசு செறிவில் (2.5—5 மி. மோல்கள்), புரக்டோஸ், என்—அசிடைல் குளுகோசமின், கேலக்டோஸ் (எலிக்கணையத்தில், சுண்டெலி கணையத்தில் அல்ல) போன்றவை குறிப்பிடும்படியாக இன்சுலின் சுரப்பினை அதிகரித்தன. கிளிசரால்டிஹைடு, அல்லது லியூசின் துவக்கி யாக அமைந்து என்-அசிடைல் குளுகோசமினால் திறன் படுத்தப்படும் இன்சுலின் சுரப்பினை மேன்னோ ஹெப்டுலோசுத் தடைசெய்தது. ஆனால் கிளிசரால்டிஹைடு அல்லது லியூசின் உண்டு பண்ணிய இன்சுலின் சுரப்பினை இது தடைசெய்ய வில்லை.

இவ்வாய்வு முடிவுகளை விளக்க, ஓர் இருக்கை குளுகோசு ஏற்பிகள் உருப்படிவம், போதுமானதல்ல என்று அறியலாம். இது தொடர்பாக படங்கள் 4–அ, 4–ஆ வில் காட்டப்பட்டுள்ள உருப்படிவங்கள் தேர்வு செய்யப்பட்டுள்ளன. படம் 4–அ, ஒழுங்கியக்கி-இருக்கை உருப்படிவத்தினையும் துவக்கி இருக்கை திறனாக்கி இருக்கை போன்றவற்றையும் விளக்கிக் காட்டுகிறது. குளுகோசு, மேன்னோசு, கிளிசரால்டிஹைடு, லியூசின் போன்றவை துவக்கி இருக்கைகளுடன் இணைந்து இன்சுலின் சுரப்பினைத் தோற்றுவிக்கின்றன. ஊக்குவிகள், திறனாக்கி இருக்கையுடன் இணைந்து துவக்கி இருக்கையுடன் இணைவு




படம்-4 : அ. குளுகோசு ஏற்பிகளின் உருப்படிவம்

இல்லாதபோது இன்சுலின் வெளியீட்டினை ஏற்படுத்துவதில்லை. ஆனால் தொடக்கி இருக்கை முடுக்கப்படும்போது திறனாக்கி முன்னிலையில் இவ்விரு பகுதிகளுக்கிடையில் ஏற்படும் கூட்டுறவு உள்ளீட்டு வினையால் இன்சுலின் சுரப்பு அதிகரிக்கிறது.

உள்ளீடு அமைப்பு

குறிகள்

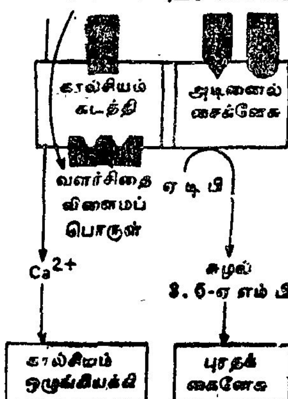
ஏற்பிகள்

உள்ளீடு மாற்றமைவுக் கருவி

ஏற்பி ?

கடத்தி

வெளியீடு மாற்றமைவுக் கருவி




வெளியீடு அமைப்பு :

உள்ளீடு அமைப்பு

வெளியீடு அமைப்பு

எடிபேஸ்

சுழல் ஏ எம் பி

ATP

ADP

$Ca^{2+}$

?

புரதக் கைனேசு

வளியீடு மாற்றமைவுக்கருவி

கால்சியம் ஒழுங்கியக்கி

வெளியாதல்

படம்-4 ஆ. இன்சுலின் சுரப்பு ஒழுங்கமைப்பு உருப்படிவம்.

மேன்னோஹெப்டுலோசு என்ற சர்க்கரைப்பிறவி, குளுகோசு மேன்னோசு போன்றவற்றிற்கும், தொடக்கி இருக்கைக்கு மிடையே நிகழும் உள்ளீட்டு வினையைத் தடை செய்கிறது. ஆனால் கிளிசரால்டிஹைஹைடு, லியூசின் போன்றவற்றிற்கும், தொடக்கி இருக்கைக்கும் இடையே நிகழும் தொடர்பினை இவ்வேதிமம் தடைசெய்வதில்லை. மேலும் இவ்வேதிமம் திறனாக்கி இருக்கையைத் தடை செய்கிறது. மாற்றம் பெற்ற நிலைமப்பொருள்-இருக்கை உருப்படிவம் படம்-4 அ2 விளக்கப் பட்டுள்ளது. தொடக்கிகளின் வளர்சிதை மாற்றமானது, செல்களின் உள்ளே இன்சுலின் சுரப்பினை உண்டாக்கும் விளிமப்பொருட்களை வழங்குகிறதென்பது பற்றிய விளக்கம் இப்படத்தின் முக்கியத் தனிச் சிறப்பாகும். விளைமப் பொருளின் இயக்கத்தினைத் திறனாக்கும் பொருட்கள் திறனாக்கி இருக்கையுடன் இணையும்போது முடுக்குகிறது. மேன்னோ ஹெப்டுலோசு, குளுகோசின் வளர்சிதை மாற்றத்தையும் மற்றும் சர்க்கரைகள் திறனாக்கி இருக்கையுடன் இணைவதை யும் தடை செய்கிறது. இந்த இரு உருப்படிவங்களில் எது சிறந்தது என ஐயம் திரிபறக் கூறுவது இயலாது. இருப்பினும் தற்போது கிடைத்துள்ள சான்றுகள் இரண்டாவது உருப்படி வத்தினையே ஆதரிப்பதாக உள்ளன.

**விளைமப்பொருள் குறியும், இன்சுலின் வெளிப்பாடும்: (Metabolite signal and insulin release)**

நியமப்பொருள் - இருக்கை உருப்படிவத்தில் குளுகோசு விளைமப்பொருளுக்கு முக்கியப் பங்கு தெரிவிக்கப்பட்டதால், இப்பொருள் யாது என்பது பற்றி அறிய ஆய்வு முயற்சிகள் மேற்கொள்ளப்பட்டன. பென்டிடால்கள் (Pentitols), இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டியமையால், இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தொடக்குவதில் 5 கார்பன் சர்க்கரை சுழற்சி (Pentose cycle) முக்கியமாக அமையலாமென்ற கருத்துத் தெரிவிக்கப்பட்டது[106].

ஆனால் இச்சுழற்சியின் வேகத்தினைக் கணக்கிடும்போது குறைந்த விழுக்காடு குளுகோசுதான் இப்பாதையில் ஆக்ஸிஜ

னேற்றமடைகிறது. குளுகோசு செறிவினை உயர்த்தும்போது, இவ்வினை வேகத்தில் மாற்றமில்லை [100, 101], குளுகோசு–6 பாஸ்பேட் ($G_6P$), புரக்டோசு 1, 6 டைபாஸ்பேட் (FDP), 6 பாஸ்போ குளுக்கனேட் போன்ற பாஸ்பேட் சர்க்கரையின் செறிவே அனேகமாக அடிப்படையாக அமையலாமென்ற கருத்து இவ்வேதிமங்களின் அளவிற்கும், பலவகையான உடலியக்க சூழல்களில் இன்சுலின் வெளியீட்டு அளவிற்கும் உள்ள தொடர்பினை வலியுறுத்தும் சோதனைகளின் வாயிலாகப் பெறப்பட்டுள்ளது. [99, 102, 107] இவ்வாறு இருப்பினும், குளுக்கோசு சிதைவுப் பாதையில், 3-கார்பன் சர்க்கரை பாஸ்பேட் (Triose phosphates) டிற்தம், பைருவேட்டிற்கும் இடையில் தோன்றும் இடைமப் பொருட்களின் நிகழ வாய்ப்புள்ள முக்கியத்துவம் இன்சுலின் சுரப்பு வினையில் வலியுறுத்தப் பட்டுள்ளன. [118] எஃப்டிபியும் (FDP) மற்றும் வளர்சிதை மாற்றப்பாதையில் இப்பகுதிக்கு மேற்பட்ட நிலையில் தோன்றும் இடைமப்பொருட்களும், இன்சுலின் சுரப்பினை அட்ரினலின், கால்சிய அயனிகள் போன்றவை நீக்கம் செய்து தடை செய்யும் போது, தேங்கிக் காணப்பட்டன. இத்தகவல்கள் தெரிவிப்பதாவது: இன்சுலின் சுரப்பினை ஒழுங்குபடுத்துவதில் பீட்டா செல்களில் குளுகோசு சிதைவு முக்கியப் பங்கினை வகிக்கிறது. இச்சிதைவேகத்தை மட்டுப்படுத்தும் டிரையோபாஸ்பேட் டிஹைடிரோஜினேசு, பாஸ்போ கிளிசரோகைனேசு அமைப்பு வேகத்தினை மட்டுப் படுத்தும்படி உள்ளது.

பீட்டா செல்களில், குளுகோசு நுழைவு துரிதமாக நடக்கிறது. [102] இவ்வேகத்தைச் சர்க்கரைப் பாஸ்பேட் ஏற்றம் மட்டுப்படுத்துகிறது. சுண்டெலி கணையத்திட்டுக்களில் இவ்வேகத்தினைக் கட்டுப்படுத்தக்கூடிய 3 உயிர்நொதிகள் கண்டு பிடிக்கப்பட்டுள்ளன [102, 103]. இவையாவன: 1. குளுகோசுக்கும் குறைந்த கேளம் எண்ணைக்கொண்ட (0.1 மி. மோலார்) ஹெக்சோகைனேசு (hexokinase) 2. குளுகோசுக்கு உயர்ந்த கேளம் எண்ணைக்கொண்ட (10 மி. மோலார்) குளுக்கோகைனேசு (Glucokinase) 3. குளுக்கோசு-6-பாஸ்படேசு (Glucose 6-phos-

phatase) இந்த உயிர் நொதிகளின் பண்புகள், குளுகோசு பாஸ்பேட் ஏற்ற இயக்க அடிப்படையில் குளுகோசு ஏற்பிகளின் செயல்முறைமைக்கு ஆதரவாக அமைந்துள்ளன.[108]

**குளுக்கோசுக்கு எழும் எதிர்ச்செயல் விசை மாற்றமைப்பு (Transduction of response to glucose)**

குளுக்கோசு அல்லது இதன் விளைமம்,பீட்டா செல்களுடன் இணைந்து வினைபுரிந்து சைடோபிளாசத்தில் உள்ள கால்சிய அயனிகளின் செறிவில் மாற்றத்தை ஏற்படுத்துகிறது. இந்த வினை மாற்ற வழிமுறை அறியப்படவில்லை. குளுகோசின் வளர் சிதை மாற்றம், செல்வெளி அயனிகளின் சூழலினால் பாதிக்கப் படுகிறதென்பதை இக்கட்டத்தில் குறிப்பிடுவது பொருத்த முடையதாகும். குளுகோசு பயன்பாடு மற்றும் ஆக்ஸிஜனேற் றம்,செல்வெளி சோடியம் இல்லாதபோது குறைகின்றன.[88,87,91] சோடிய அயனி இல்லாத நிலையில் ஏடிபி பரிமாற்றக் கைமுதல் (ATP turnover) குறைவு விளைவிக்கும் குளுகோசு ஆக்ஸிஜ னேற்றத்தின் வீழ்ச்சி இந்த விளைவுகளை விளக்குவதாக உள் ளது. மற்றொரு முறையாக சிறுகுடல் சளிச் சவ்வில் (mucosa) நிகழ்வது போல், பீட்டா செல்களில் குளுகோசு நுழைவு, சோடிய அயனி நுழைவுடன் இணைந்து நடக்கலாம். இது போன்ற வினை நிகழுமாயின், கணையத் திட்டுக்களின் குளு கோசு பயன்பாடு, சோடிய அயனிகள் உட்செல்வதைத் தூண் டும். இதனைத் தொடர்ந்து கால்சிய அயனிகள் மிகுந்து செல் லினுள் செல்வது முடுக்கி விடப்படலாம்.[109] கணையத்தில் இத்தகைய கால்சிய அதிகரிப்பு, சுரப்பினைத் தூண்டும். கணை யத்தில் குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றம், செல்வெளி கால்சியம் இல்லாத போதும் குறைகிறது.[91] இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத் தில் இக்கணிப்பின் உறவு தெளிவாக இல்லை.

**ஹார்மோன்கள்:** தற்போது கிடைத்துள்ள ஆய்வுக் கணிப்பு கள் ஒப்புக்கொள்ளப்பட்ட சிறப்புடைய இரண்டாவது தூதுவர் களை பற்றிய கருத்துப் படிவத்தின்படி (Concept) அனைத்து ஹார்மோன்களுக்கும் இது பொருந்தாவிட்டாலும், அனேகமாக

ஹார்மோன்கள், பீட்டா செல்களில் சுழல் ஏஎம்பியினை (Cyclic AMP) அதிகரித்து, இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுகிறதென்று தெரிவிக்கின்றன. இவ்வாறாக, குளுக்ககான், ஏசிடிஹெய்ச் (ACTH) ஆகியவை, உடல்வெளியிலும், உடல் உள்ளேயும் இன்சுலின் உற்பத்தி, வெளியீடு போன்றவற்றை மாற்றவல்ல இயக்கத்தினை (Insulinotropic activity) கொண்டுள்ளன. இவ் விளைவுகள், குளுகோசு அல்லது தொடக்கி முன்னிலையில் திறன் படுத்தப்படுகின்றன. [66] கணையத்திட்டுக்களின் சுழல் ஏஎம்பி அளவினைக் குளுக்ககான் அதிகரிக்கிறது. [77] குளுக்ககான் [80, 82], ஏசிடிஹெய்ச் [110] போன்றவை அடினைல் சைக்ளேசு உயிர் நொதியின் இயக்கத்தை முடுக்குகின்றன. இவ்விளைவு களின் உடலியக்க முக்கியத்துவம் பற்றிய உறுதியான குறிப்பு கள் இதுவரை அறியப்படவில்லை.

இன்சுலின் உற்பத்தி மற்றும் சுரப்பு அளவு மாற்ற இயக்கங் கள் கொண்ட சிறுகுடல் வழித்தோன்றும் காரணக் கூறுகளின் பண்புகள் பற்றிய ஆய்வுகளில் அதிகமான முயற்சிகள் எடுக்கப் பட்டன. குளுகோசினை வாய்வழியாக உட்செலுத்தும்போது சம அளவு குளுகோசினை ஊசிமூலம் இரத்தத்தில் செலுத்தும் போது வெளியானதைவிட அதிக அளவு இன்சுலின் வெளியா னது. [111] இவ்விளைவானது, வாய்வழியாகக் குளுக்கோசு செலுத்தும்போது சிறுகுடலில் ஹார்மோன்களின் வெளியீட் டைத் தூண்டி, இந்த ஹார்மோன்கள் இன்சுலின் வெளியீட்டுத் திறனை மேம்படுத்துவதால் உண்டாகிறதெனக் கூறப்பட்டுள் ளது. இக்கருத்துப் படிவத்தைக் குறிக்க சிறுகுடல்-இன்சுலின் மையம் (entero insular axis) என்ற சொல் உருவகப்படுத்தப்பட் டுள்ளது. [112] பொறுப்பிற்குரிய சிறுகுடல் காரணக் கூறுகளைக் கண்டறியும் முயற்சி இரு அளவைக் கட்டளைகளைத் (Criteria) திருப்தி செய்யவேண்டும். முதலாவதாக, வாய்வழி செலுத்தப் படும் குளுகோசின் எதிர்ச்செயலாக அதிகரித்த சிறுகுடல் காரணக் கூறுகளின் வெளியீட்டினை உறுதிப்படுத்தவேண்டும். குளுகோசினால் எழுப்பப்படும் இன்சுலின் சுரப்பு வேகம், சிறுகுடல் காரணக்கூறு உடலியக்க அளவில் இருக்கும்போது மாற்றமடை கிறது என்பதற்கு ஆதாரங்கள் இரண்டாவதாகத் தேவைப்படு

கின்றன. சிறுகுடல் ஹார்மோன்களான செகரடின் (Secretin) கோலிசிஸ்டோகைனின்-பேங்கிரியோசைமின் (cholecystokinin-pancreozymin) கேஸ்டிரின் (gastrin), எண்டரோகுளுக்ககான் (enteroglucagon) போன்றவைகளின் இன்சுலின் வெளியீட்டில் இயக்கங்கள் பற்றி மாறுபட்ட ஆய்வு முடிவுகள் ஏராளமாகக் கிடைத்துள்ளன. [108, 113, 114] ஊசி வழி செலுத்தப்பட்ட குளு கோசிற்கு மாறாக, வாய்வழி செலுத்தப்பட்ட குளுகோசு தோற்றுவிக்கும் உடலியக்க எதிர்ச்செயலினை, சிறுகுடல் ஹார் மோன்களில் ஒன்றாவது தோற்றுவிக்கிறதென்பதற்கு மறுக்க முடியாத உறுதியான ஆதாரங்கள் கிடைக்கவில்லை. இரு ஆய்வாளர் குழுக்கள், சிறுகுடல் சாறானது இன் சுலின் சுரப்பினைத் தோற்றுவித்ததென்று கூறியுள்ளார்கள். ஆனால் இச்சிறுகுடல் சாற்றில் ஏற்கனவே பகுத்தறியப்பட்ட ஹார்மோன்கள் காணப்படவில்லை. [115, 116] இப்பொருட்கள் யாதென்று கண்டுபிடிக்கவில்லையாதலால், மேலே கூறப்பட்ட அளவைக் கட்டளைகளைத் திருப்தி செய்யமுடியவில்லை. சமீப கால ஆய்வு கனிப்பானது, வயிற்றுச் சுரப்பினைத் தடைசெய்யும் பாலிபெப்டைடு அமைப்பு கொண்ட, வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைமப் பெப்டைடு (gastric inhibitory peptide-GIP) வாய்வழியாகக் குளுக்கோசு செலுத்தும்போது நிகழும் இன்சுலின் சுரப்பிற்குக் காரணியாக தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது. [117] நன்கு சுத்தி செய்யப் பட்ட ஜிஐபி (GIP) உடலியக்க அளவில் இரத்தம் விழியாக இயல்பான மனிதர்களுக்குச் செலுத்தப்பட்டது. ஜிஐபியை மட்டும் செலுத்தும்போது இரத்த இன்சுலின் அளவு அதிகரிக்கவில்லை. ஆனால், ஜிஐபியும் குளுகோசும் சேர்த்து வழங்கும்போது, குளுகோசு தனியாக வழங்கும்போது நிகழ்வதைவிட அதிக அளவு இன்சுலின் இரத்தத்தில் வெளியிடப்பட்டது. குளுகோசு வழங்குவதால் விளையும் சீர ஜிஐபி அளவுக்கு நிகராக, இச் சோதனையில் வெளியிலிருந்து ஜிஐபி ஊசிமூலம் செலுத்தப்பட் டது. கணையத்திட்டுக்களின் வளர்சிதை மாற்றத்தில் ஜிஐபி களின் விளைவுகள் தெரியவில்லை.

குளுகோசு, லியூசின், ஒபைன் (oubain), பேரியம் அயனிகள், செறிவுமிக்க பொட்டாசிய அயனிகள், குளுக்ககான், தியோபிளின், டைபுயூட்ரைல், சுழல் ஏஎம்பி போன்றவற்றால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்பினை அட்ரினலின் தடை செய்கிறது. [118, 119] இத்தடையை ஆல்ஃபா—பரிவு நரம்பு இயக்கத் தடைமப் பொருட்கள் இதனை நீக்குவதில்லை. [71] மேலும் அட்ரினலின் பீட்டா செல்களின் அடினைல் சைக்லேசு மற்றும் புரத பாஸ்போகைனேசு உயிர் நொதிகளைத் தடை செய்கிறது. [80, 81] பீட்டா செல்களின் சுழல் ஏஎம்பி அளவினைக் குறைக்கிறது. [77] எப்படியிருப்பினும், டைபுயூட்ரைல், சுழல் ஏஎம்பியினை வெளியிலிருந்து சேர்க்கும் போது சுரப்புத்தடை நீங்குவதில்லை. [120] ஆல்பா - பரிவு நரம்பினைத் தூண்டுவதின் மூலம் உண்டாகும் சுழல் ஏஎம்பி குறைவு மட்டுமே அட்ரினல் தடை இயக்கத்திற்குக் காரணமாக உள்ளதென்பதைக் குறிப்பிட்டுக் காட்ட முடியாதென்று இவ்வாய்வுக் கணிப்புகள் உணர்த்துகின்றன் அட்ரினலின் தாக்கத்திற்கு உட்படுத்தப்பட்ட கணையத்திட்டுக்களில் குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்தடையும், 6-கார்பன் சர்க்கரை பாஸ்பேட் (hexose phosphate) தேக்கமும் காணப்பட்டன. [108] ஆனால் இன்சுலின் சுரப்பின் தடை விகிதம் குளுகோசு சிதைவு வேகத்துடன் நல்ல தொடர்பு கொண்டதாகத் தெரியவில்லை. [121] வினையிருக்கை எதுவாகயிருப்பினும், பீட்டா செல்கள் குறைந்த அளவு கால்சிய அயனிகளை எடுத்துக்கொள்வதால், தடை இயக்கம் உண்டாகிறது. [122] அட்ரினலினால் தடைப்பட்ட இன்சுலின் சுரப்பு, பேரியம் அயனிகளால் நீக்கப்படுவதில்லை. இம்முடிவு, காரமண் எதிர்மின் அயனிகள் (alkalaine earth cations) போக்குவரத்து தடையினை ஒத்துள்ளது. [119] மற்றைய செயல் முறைமைகளைப் புறக்கணிக்க முடியாது. இன்சுலின் சுரப்பில், அட்ரினலின் தடையின் உடலியக்க முக்கியத்துவத்தைப் பற்றி மலய்சு என்ற ஆய்வாளர் மதிப்பாய்வுரை எழுதியுள்ளார். [66]

**அமினோ அமிலங்கள் மற்றும் பிற எரிபொருட்களினால் தூண்டப்பட்ட இன்சுலின் சுரப்பு:**

இனத்திற்கு இனம் மாறுபட்ட திறன் கொண்ட பல அமினோ அமிலங்கள், பல வகையான சூழல்களில், உடல் உள்ளேயும், உடல் வெளியேயும் இன்சுலின் சுரப்பினை தூண்டுகின்றன.[66, 144] இவைகளில், லியூசின் மட்டுமே துவக்கியாக, இயக்கம் காட்டுகிறது. இதர அமினோ அமிலங்கள், குளுகோசு முன்னிலையில் ஊக்கிகளாக இயக்கம் காட்டுகின்றன. கொழுத்த அதிசர்க்கரை கொண்ட சுண்டெலிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட கணையத்திட்டுக்களில், அமினோ அமிலங்களின் வளர்சிதை மாற்றங்கள் ஆராயப்பட்டன.[123, 124] லியூசின் அமினோஅமிலத்தின் D-வகையும் L-வகையும் கணையத்திட்டுகளுக்கு ஒரே சுமை தூக்கி (Carrier) மூலம் எடுத்துச் செல்லப்படுகின்றது. ஆனால் இயல்பான எல்-லியூசின் மட்டுமே, இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுவதாக உள்ளது. அலனின், லியூசின், ஆர்ஜினின் போன்றவை திட்டுக்களினால் செறிவாக்கப்படுகின்றன. அலனின், போக்குவரத்து சோடியத்தைச் சார்ந்ததாக உள்ளது. ஆனால் லியூசின், சோடியத்தைச் சார்ந்ததல்ல. கால்சியத்தினை நீக்கும் போது, லியூசின் அல்லது அலனின் உள்ளெடுப்புப் பாதிப்படையவில்லை. லியூசினும், அலனினும் ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகின்றன. ஆனால் ஆர்ஜினின் இவ்வினைக்கு உட்படவில்லை. குளுகோசு, அலனின் ஆக்ஸிஜனேற்றத்தைத் தூண்டுகிறது. ஆனால் லியூசின் ஆக்ஸிஜனேற்றத்தை குறைக்கிறது. இந்த இனங்களில், லியூசினும், ஆர்ஜினினும் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுகிறது. அலனின் இயக்கம் காட்டவில்லை. லியூசினின் வளர்சிதை மாற்றமாகாத ஒப்புடைப்பொருளான (analogue), 2-அமினோ பைசைக்ளோ 2, 2, 1 ஹெப்டேன்-2- கார்பாக்சிலிக் அமிலம் (BCH), இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தூண்டுகிறது. பிசிஹெய்ச், கணையத்திட்டுக்களின் வளர்சிதை மாற்றத்தைப் பாதிக்கவில்லையென்பதற்கு நேரிடை ஆதாரங்கள் கிடைக்கவில்லை. அமினோ அமிலங்களுக்குப் பீட்டா

செல்களின் எதிர்ச்செயல் வழிமுறைமை பற்றி தற்போது உறுதியான முடிவுகளெடுப்பது கடினமாகும்.

மற்ற எரிபொருட்களான கொழுப்பு அமிலங்கள், கீடோன் பொருட்கள் இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தினை முடுக்கு கின்றன. [66, 114] கணையத்திட்டுக்களினால், கொழுப்பு அமிலங்கள், ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகின்றன. இவ்வெரி பொருட் களின் வழிமுறைமையை அறுதியிட்டுக் கூற, தற்போது ஆதாரங்கள் பெறப்படவில்லை. கொழுப்புகளுக்கும், கார்போ ஹைட்ரேட்டுகளுக்கும் இடையே உள்ளினைத் தொடர்பினை ஒருவர் எதிர் பார்க்கலாம். பீட்டா செல்களில் இத்தகைய ஆய்வுகள் முறையாக நடத்தப்படவில்லை.

**மருந்தியல் இயக்கிகள்: (Pharmacological agents)**

**சல்பனைல் யூரியாக்கள்:** சல்பனைல் யூரியாக்கள் நீண்ட காலமாக நீரிழிவு நோய்க்கு மருந்தாக பயன்படுத்தப்பட்டாலும், இவை பீட்டா செல்களுடன் பின்னிய செயல்விளைவு வழி முறைமை விளக்கப்படவில்லை, சுண்டெலி கணையத் திட்டுக் களில் செல்வெளி நீரில் மட்டும் இவை காணப்படுகின்றன. [125] ஆகவே, இவற்றின் பின்னிய செயல் விளைவுப்பகுதி செல் சவ்வாக உள்ளது. இத்தகைய பின்னிய செல் விளைவுக்கு அடினைல் சைக்லேசு / பாஸ்போடை எஸ்டரேசு அமைப்புக் களைப் பயன்படுத்துவது பற்றிய சில ஆதாரங்கள் கிடைத் துள்ளன. எப்படியிருப்பினும், சல்பனைல் யூரியாக்களின் இயக்கம், சுழல் ஏஎம்பி வழி மட்டும் தான் செயற்படுத்தப் படுகிறதென்பதை நம்புவதற்கில்லை. ஏனெனில், குளுகோசு இல்லாதபோது கேபின் (caffeine) தூண்டும் உயர்ந்த அளவு சுழல் ஏஎம்பி, இன்சுலின் சுரப்பினை உண்டாக்குவதில்லை. ஆனால், சல்பனைல் யூரியாக்கள், குளுகோசு முன்னிலையில் அதிக அளவு இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுகின்றன. குளுகோசு இல்லாதபோதும், இவ்வியக்கம் குறைந்த நிலை யில் காணப்படுகிறது. ஆகவே, இவ்வியக்கம் முழுவதும் குளுகோசினைத் தழுவியதல்ல. பீட்டா செல்கள், கதிரியக்க கால்சிய அயனிகளை நடத்தும் வகை கொண்டு, சல்பனைல் யூரியாக்களின் விளைவுகள் கண்டுபிடிக்கப்பட்டன. [119]

**டயசாக்ஸைடு (Diazoxide)**

இன்சுலின் சுரப்பினை டயசாக்ஸைடு தடை செய்வதில் சுழல் ஏஎம்பி சுட்டிக் காட்டப்பட்டுள்ளது.[77, 81] ஆனால் இவ் வியக்கத்தின் மற்றைய முறைமைகளை நிராகரிக்க முடியாது. செல்வெளி கால்சிய அயனிகள் இல்லாதபோது, டயசாக்ஸைடு, அலம்பப்பட்ட கணையத்திட்டுக்களிலிருந்து கால்சிய அயனிகள் வெளியேறுவதைத் தூண்டியது.[126]

**சவ்வுகள் – செயல்திறனுடைய இயக்கிகள் (Membrane - active agents)**

பேரா - குளோரோமெர்குரி பென்சவோட் (பிசிஎம்பி) போன்ற கரிம பாதரச அங்கமம், பலவகையான சுரக்கும் தன்மையுள்ள செல்களில், சுரப்பினை அதிகரிக்கும் திறன்மிக்கத் தூண்டியென சமீப ஆய்வுகள் புலப்படுத்துகின்றன.[73, 127, 128] மற்றச் சுரப்பு துவக்கிகளுக்கு மாறாக, செல்வெளி கால்சிய அயனிகள் நீக்கமானது, இவ்வேதிமத்தால் எழுப்பப்படும் சுரப் பினைப் பிட்யூட்டரியிலும்[131], கணையத்திட்டுக்களிலும்[127] பாதிப்பதில்லை. மற்ற தயோல் எதிர் தாக்குதல் காட்டும் பொருட்களும் (thiol reagents) இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தைத் தூண்டுகின்றன. குறைந்த செறிவில் அயோடோஅசிட்டமைடு (iodoacetamide) இன்சுலின் சுரப் பினைத் தூண்டுகிறது. பிசிஎம்பிக்கு மாறாக இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்திற்கு இவ்வேதிமம் செல்வெளி குளுகோசைடை நாடி யுள்ளது.[90] இக்கணிப்புகள், மற்றவற்றுடன் ஒப்புநோக்கும் போது, பீட்டா செல்களின் சவ்வுகளின் மேலே உள்ள மேலோட்ட மான தயோல் பகுதிகள், இன்சுலின் சுரப்பில் ஓர் அடிப்படைப் பங்கினை வகிக்கிறதென்பதைத் தெரிவிக்கின்றன.[90, 129]

**இன்சுலின் உற்பத்திக் கட்டுப்பாடு**

குளுகோசு செறிவினைச் சார்ந்த இன்சுலின் சுரப்புப் போன்று முன்னோடி இன்சுலின் உற்பத்தியும் குளுகோசு செறி வினைப் பொறுத்ததாகும்.[130] இவ்விரு இயக்கங்களும் மேன்னோ

ஹெப்டுலோசினால் தடை செய்யப்படுகின்றன.[131] இவ்விரு இயக்கங்களும் கே-1 பியினால் திறனாக்கப்படுகின்றன.[132] இச் செய்திக்கூறுகள், இவ்விரு முறைகளும் ஒரே மாதிரிக் கட்டுப் பாட்டுப் பண்புகளைப் பெற்றுள்ளன என்பதனைத் தெரிவிக் கின்றன. எவ்வாறாயினும், இரு இயக்கங்களும் கட்டுப்பாடாக ஒன்றிணைக்கப்படவில்லை. வெளியீட்டுத் தூண்டல், உற்பத் தித்தூண்டல் இல்லாது சைக்ளோஹெக்சமைடு முன்னிலையில் நிகழலாம்.[129] செல்வெளி கால்சியம் இல்லாத நிலையில் வெளி யீட்டுத் தூண்டல் நிகழாது. இந்நிலையில், குளுகோசு, முன் னோடி இன்சுலின் உற்பத்தியினைத் தூண்டுகிறது.[131, 134, 133] பிந்திய கண்டுபிடிப்பு, கணையத்திட்டுக்களின் இயக்கங்களில் கால்சிய அயனியின் முக்கிய விளைவானது, இன்சுலின் சுரப்பு வழிமுறைமையில் கடைசி நிகழ்வினைக் கட்டுப்படுத்துவதைத் தெரிவிக்கிறது. குறைந்த பிஹெய்ச் (low pH) நிலையில் அல்லது செல்வெளி சோடியமை அயனி இல்லாதபோது, குளுகோசு தூண்டிய இன்சுலின் உற்பத்தி, கால்சிய அயனிகள் உட்செல்லு தல், இன்சுலின் வெளியீடு[133] போன்ற இயக்கங்களில் ஒரு போகு வீழ்ச்சி ஏற்பட்டது. இக்கணிப்பு, பீட்டா செல்கள் குளு கோசினை அறிந்துகொள்ளும் இயக்கம் சோடிய அயனியினைச் சார்ந்த ஒருபடி நிலை என்பதைத் தெரிவிக்கிறது. படம் 4 ஆ இம்முடிவுகளிலிருந்து பெறப்பட்ட இன்சுலின் சுரப்புத் தொகுப்பு களின் வரைபடிவத்தினைப் பிரதிபலிக்கிறது. சுரப்புத் துவக்கிகள் (குளுகோசு), சைடோ பிளாசத்தின் கால்சிய அயனிகளின் செறிவினை அதிகரிக்கலாம். ஹார்மோன்கள் போன்ற திறனாக்கி கள் கால்சியம் சுமை தூக்குபவற்றில் விளைவுகளை ஏற்படுத்தி அல்லது அடினைல் சைக்ளேசு உயிர் நொதியினை [உள்ளீடு விசை மாற்றமைவுக் கருவிகள் (input transducers)] முடுக்கி சுழல் ஏஎம்பி அளவினை உயர்த்துகின்றன. இக்கடத்திகள், வெளியீடு விசை மாற்றமைவுக் கருவிகள் (ஏற்றமைவாகக் கொள்ளப்பட்ட கால்சிய இணைவு ஒழுங்கியக்கிகள் மற்றும் சுழல் ஏஎம்பி சார்புடைய புரதக் கைனேசு) மூலம் வெளியீடு அமைப்புகளை (செல்வழி வெளித்தள்ளலின் பகுதிகள்) முடுக்கு கின்றன.

## நீரிழிவிலும் மற்றும் இதர தொடர்புடைய நோய்களிலும் இன்சுலின் வெளியீடு:

### நீரிழிவில் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு

பெர்சன் மற்றும் யாலோன் என்ற ஆய்வாளர்கள் கதிரியக்கத் தடுப்புத் திறன் அளவீட்டு முறை (Radio immuno assay) கண்டுபிடித்த பிறகு, நீரிழிவு நோயாளிகளின் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு இம்முறை கொண்டு துல்லியமாகக் கணிக்கப்பட்டது. இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவு நோயில், பிளாசுமா இன்சுலின் செறிவு, இயல்பான அளவைவிடக் குறைவாக இருந்தது. குளுகோசு அல்லது டொல் புடமைடு போன்றவற்றால் எழுப்பப்படும் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் (response) மழுங்கியோ, ஒன்றுமில்லாமலோ இருந்தது.[184] இவ்வகை நீரிழிவில், குளுகோசு ஏற்கும் திறன், நலிவின் நிலைக்குத் தக்கவாறு பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல்திறன் அமைந்திருந்தது இக்கணிப்பும், பீட்டா செல்களின் குறைவும் மற்றும் கணைய இன்சுலின் வீழ்ச்சியும், இந்நீரிழிவு நோய்க்கு பீட்டா செல்களின் இயக்கமறைவு காரணியாக கூறப்பட்ட கருத்துடன் இயைந்ததாக உள்ளன. இன்சுலின் தேவையற்ற முதிர்ச்சி நீரிழிவிலும் குளுகோசிற்கு பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் தாமதமாக எழுந்தது. இதனால் இயல்பான சர்க்கரை அளவுள்ள மனிதர்களில் நிகழ்வதைவிட பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு இவ்வகை நீரிழிவில் உயர்ந்து காணப்படுகிறது.[134, 185] முதிர்ச்சி நீரிழிவு நோயில், குளுகோசுக்குப் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் திறனை மதிப்பிட்டபோது, அதி எடை தோற்றுவிக்கும் விளைவுகளுக்கும் அதிசர்க்கரை அளவிற்கும் சலுகை வழங்கப்பட்டன.[136] இக்கணிப்பில் அதி எடையிருந்தாலும் அல்லது இல்லையென்றாலும் சம அளவு குளுகோசுக்குப், பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் திறன், முதிர்ச்சி நீரிழிவில் குறைந்து காணப்பட்டது. இயல்பான சர்க்கரை அளவுள்ள மனிதர்களிடமும், நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் செறித்த குளுகோசுக்குப், பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் மிகைபட்டுக் காணப்பட்டது. இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவில், இன்சுலின் குறைவே குளுகோசு ஏற்புத்திறன் குறைவுக்குக் காரணமாக உள்ளது. முதிர்ச்சி

நீரிழிவில், இன்சுலின் பற்றாக்குறையும், இன்சுலின் கூறுணர்விழந்த நிலையும் (ஆக இரண்டும்) இதில் பங்கேற்க லாம்.

கீழ்க்கண்ட ஆய்வுகளினால் இக்கருத்துக்கள் மேலும் விரிவடைந்தன. குளுகோசினை இரத்தக் குழாய் வழியாக ஊசி மூலம் செலுத்தும்போது, நீரிழிவு பெற்றோர்களுக்குப் பிறந்த நீரிழிவற்ற ஒரே மாதிரிப் பண்புள்ள இரட்டையர்களில் (monozygotic twins), பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் இயல்பற்றுத் தோன்றலாம். மேலும் இதுபோன்ற இயல்பற்ற நிலை, இயல்பு சர்க்கரை ஏற்கும் திறன்பெற்ற 15–20 % முதிர்ச்சி பெற்றவர் களிடம் அல்லது குழந்தைகளிடம் தோன்றலாம். இக்கணிப்புகள், பீட்டா செல்களின் பிறப்பு வழிபெற்ற இயல்பற்ற நிலையினால், குளுக்கோசுக்குச் சீரற்ற பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் தோன்றலாமெனத் தெரிவிக்கின்றன. பீட்டா செல்களில், பிறப்பு வழி பெற்ற இயல்பற்ற நிலை, பிற்காலத்தில் நீரிழிவு தோன்றப் பின்னணியாக அமையலாம்.[137] குளுக்கோசுக்குப் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் திறனைக், கல்லீரல், இரத்தக்குழாய் ஆகியவை மூலம் இரத்தம் பெற்று சோதித்து ஒப்பிடும்போது கிடைக்கும் ஆய்வுக் கணிப்புகள், இயல்பற்ற பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல், இயல்பற்ற சுரப்பி எதிர்ச்செயலைப் பிரதிபலிக் கிறது என்பதை ஆதரிக்கின்றன.[138] இத்தகைய கணிப்புகளும் மற்றும் இதிலிருந்து பெறப்பட்ட முடிவுகளும் பல்வேறு அடிப் படைகளில் குறை கூறப்பட்டுள்ளன. குறிப்பாக நீரிழிவு தாக்கு தலில்லாதவர்களில், எதிர்ச்செயல் காட்டுபவர்களின் குறைந்த எண்ணிக்கை ஒரு குறிப்பிட்ட ஜனத்தொகையினைச் சோதித்த அடிப்படையில் கணக்கிடப்பட்டது. இதனால் பிறப்பு வழி தோற்றத்தைப் பற்றி உறுதியான முடிவு எடுப்பதில் சிரமம் உள்ளது. மேலும் நீரிழிவு நிகழ்வினை ஒத்த பண்புகளுடைய இரட்டையர்களில் ஆராய்ந்ததில், 40 வயதுக்கு மேல் தோன்றும் நீரிழிவில் ஒத்தசைவு (Concordance) அடிக்கடி நிகழ்கிறது. ஆனால் 40 வயதுக்கு முன் தோன்றும் நீரிழிவில், ஒத்திசைவு அடிக்கடி நிகழவில்லை.[139] இவ்வாய்விலிருந்து இளமை நீரிழிவுத் தோற்றத்தில் பிறப்பு வழி காரணத்தைவிட மற்றைய காரணங்

கள் முக்கியப் பங்கினைப் பெற்றிருப்பதை அறிந்து கொள்ள லாம்.

சிராசியும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும் [140], நீரிழிவு நோயாளி களிடமும், சிரை வழியாகச் செலுத்தப்படும் குளுகோசுக்கு இயல்பான அல்லது இயல்பற்ற பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச் செயல் காட்டும் நீரிழிவு நோய் தாக்காதவர்களிடமும், இரத்த குளுகோசுக்கும் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவுக்குமுள்ள தொடர்பு பற்றிய அளவு சார்ந்த கணிப்புகளைத் தெரிவித்துள்ளார்கள். குறைந்த எதிர்ச்செயல்திறன் பெற்றவர்கள் முன்னோடி நீரிழிவுக் காரர் (Prediabetic) என்று அழைக்கப்பட்டனர். ஆனால் இவ் விளக்கம், இதர ஆய்வு கணிப்புகளினால் ஆதாரப்படுத்தப்பட வில்லை. பிளாசுமா இன்சுலின் அளவினையும், பிளாசுமா குளுகோசு அளவினையும் தொடர்புபடுத்துகிற வளைவுக் கோடானது (curve) நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் வலப் பக்க இடப்பெயர்க்கைக் கொண்டதாகவிருந்தது. நீரிழிவு நோயில்லா தவர்கள், வறிய எதிர்ச்செயல் காட்டினார்கள். ஆகையால் குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட இன்சுலின் சுரப்பின் கே எம் எண் அதிகரிக்கலாம் ஆனால், அதிக அளவு இன்சுலின் சுரப் பினைப் பற்றிய முடிவினை இக்கணிப்புகள் ஆதாரப்படுத்த வில்லை. நிகழும் வாய்ப்புள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும், மித மான கார்போஹைட்ரேட் ஏற்புத்திறன் குறைந்த மனிதர்களி டமும், வாய் வழியாகக் குளுகோசு வழங்கியபோது, அதிக அளவு இன்சுலின் எதிர்ச்செயல்கள் காணப்பட்டது. [141, 143] இது பற்றிய பல ஆய்வறிக்கைகள் மேலும் பல ஆய்வுகளைத் தூண்டின.

படங்கள் 4 அ, ஆ வில் காட்டப்பட்டுள்ள உருப்படிவங்கள் வாயிலாக, நீரிழிவு நோயாளிகள் மற்றும் நிகழும் வாய்ப்புள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளில் குளுகோசுக்கு மழுங்கிய இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் பற்றி பல விளக்கங்கள் பெற வாய்ப்புள்ளன. பீட்டா செல்களின் எண்ணிக்கை குறைந்திருக்கலாம். குளுகோசு ஏற்பிகள் மாறுபட்டிருப்பதால் குளுகோசினால் தூண்டப்படும் சுரப்பு உணர்வு குறைந்திருக்கலாம். அல்லது இன்னொரு முறை

பாக உள்ளீடு விசை மாற்றமைவுக் கருவி மாற்றமடைந்திருக்க லாம். ஹார்மோன் ஏற்பிகள் அல்லது அடினைல்சைக்லேசு அல்லது சுழல் ஏ எம் பி பாஸ்போடைஎஸ்டரேசு போன்ற வற்றின் கோளாறினால் சுழல் ஏ எம்பியினால் ஏற்படும் இயக்கத் திறன் குறையலாம். கடைசியாக வெளியீடு அமைப்பில் உள்ள கோளாறினால் திறன் மிக்க குறியும், பழுதடைந்த இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தோற்றுவிக்கும். நீரிழிவில், நிலை மாறிய பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல், குளுகோசுக்கு மட்டும் உரித்தானதாவென்பது ஒரு முக்கியக் கேள்வியாகும். இதற்குரிய விடை தெளிவாக இல்லை. நீரிழிவிலும் நிகழ வாய்ப்புள்ள, குளுக்ககான் டொல்புடமைடுக்குப் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச் செயல் இயல்பாக உள்ளதென்பதற்கு ஓர் ஆய்வுக் கணிப்பு உள்ளது.[144] ஆனால் டொல்புடமைடு பற்றிய தகவல்கள் முரண் பட்டுள்ளன. இவ்வாய்வுகளிலிருந்து பழுதானது குளுக்கோசுக் குரியதாகுமென்றும், இப்பொழுது குளுகோசு ஏற்பிகளின் வழி முறைமையில் அடங்கியுள்ளதென்பதையும் தெரிந்து கொள்ள லாம். நீரிழிவு நோயாளிகளில் ஆர்ஜினின் அல்லது 10 அமினோ அமிலங்கள் கொண்ட கலவை அல்லது புரத உணவு போன்ற வற்றுக்குப் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் குறைந்துக் காணப்படுகிறது.[145]

பண்டுவ ஆய்வுகளிலிருந்து வலுவான முடிவுகள் பெறுவதில் இடர்ப்பாடுகள் உள்ளன. ஏனெனில் மனித கணையத்திட்டுக் களின் உடல் வெளி இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் பற்றிய தகவல்கள் அரிதாக உள்ளன. சுரப்பு மற்றும் வளர்சிதை மாற்ற எதிர்ச்செயல்கள் காட்டும் மனித கணையத்திட்டுக்களிலிருந்து சாறுகள்[146] தயாரிக்கப்பட்டன. ஆனால், எந்த வேதிமங்கள் தொடக்கிகளாகவும் ஊக்கிகளாகவும் பயன்படுகிறதென்பதைப் பற்றிய முழுத்தகவல்கள் கிடைக்கப் பெறவில்லை. சுண்டெலிக் கணையத்திட்டுகளில், பல சுரப்பு எதிர்ச்செயல்கள் குளுகோசு போன்ற துவக்கிகளைச் சார்ந்திருந்தன. கேஃபின் தியோபிலின் அல்லது ஐசோபுடைல் மிதைல் சாந்தின், குளுக்ககான் போன்ற ஹார்மோன்கள், ஆர்ஜினின் போன்ற சில அமினோ அமிலங்கள் (லியூசின் போன்ற இதர அமினோ அமிலங்களுக்கல்ல) போன்ற

வற்றுக்குச் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் காணப்பட்டது. மேன்னோ ஹெப்டுலோசைச் சேர்ப்பதனால் துவக்கியின் (குளுகோசு) இயக்கம் இழக்கப்பட்டால், கேஃபின், குளுக்ககான் ஆர்ஜினின் போன்ற ஊக்கிகளின் சுரப்பு இயக்கமும் மறைந்து விடுகிறது. சுண்டெலி கணையத்திட்டுகளைப் போல மனிதக் கணையத் திட்டுகளும் செயற்பட்டால், ஆர்ஜினின் போன்ற சில அமினோ அமிலங்களுக்குக் குறைந்த எதிர்ச்செயல் இயக்கம், குளுகோசு தொடக்கியாகச் செயல்புரியும் திறன் குறைந்திருப்பதால் ஏற்படுவதாகும். ஆனல், வெளிப்படையாகக் குளுக்ககானுக்குப் பிளாசுமா இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கம் இயல்பாகயிருப்பதினால் இதுபோன்ற விளக்கம் பொருந்தவில்லை. மனிதக் கணையத்திட்டுக்களில் இன்சுலின் சுரப்பு வழிமுறைமை (எதிர்ச்செயல்) பற்றிய தகவல்கள் இல்லாமையால், நோயாளிகளிடமிருந்துபெறப்படும் கணிப்புகளை உறுதியுடன் விளக்குவதில் தடைகள் உள்ளன.

## சுழல் ஏஎம்பியும், நீரிழிவில் இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல்களும்

திட்டுக்களில், குறைந்த சுழல் ஏஎம்பி செறிவே, நீரிழிவில் இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் இயல்பற்ற நிலைகளுக்குக் காரணமென்று கூறப்படுகிறது.[147] இக்கருத்துக்கு இணையான ஆதாரம் கீழ்க்கண்ட சோதனையிலிருந்து பெறப்பட்டன. சுழல் நியூக்ளியோடைடு பாஸ்போடை எஸ்டரேசு உயிர் நொதியினைத் தடை செய்து, சுழல் ஏஎம்பி அளவினை உயர்த்தும் தியோபிலின் என்ற வேதிமமானது, முதிர்ச்சி நீரிழிவு நோயாளிகளில் குளுகோசு செலுத்தப்படும் போது தொடரும் சீர்கெட்ட இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் திறனைச், சீர்படுத்தி இயல் பாக்கியது. ஆகவே அடினைல் சைக்லேசு இயக்கத்தைத் தூண்டுவதில், குளுகோசின் திறன் இழப்பே இச்சீர்கேட்டுக்குக் காரணமாகவும் இதனால் சுழல் ஏஎம்பி அதிகரிக்காத நிலையும் தோன்றுகிறதெனக் கூறப்படுகிறது.[137] ஆனால் முன்பு கூறப்பட்டது போல, பல ஆய்வு முடிவுகள், குளுகோசு, சுழல் ஏஎம்பி செறிவினை அதிகரித்து இன்சுலின் சுரப்பினைத் தொடக்குகிறதென்ற கருத்தை ஆதரிக்கவில்லை. இவ்வாறு இருப்பினும், குளுகோசு மறைமுகமான நீண்ட கால விளைவுகளினால்

கணையத்திட்டுக்களின் அடினைல் சைக்லேசு உயிர் நொதியினைச் சீர் செய்து, சுழல் ஏஎம்பி அளவினை நேர்ப்படுத்தலாமென் பதற்கு நம்பக்கூடிய ஆதாரம் கிடைத்துள்ளது (கீழே காண்க).

## பட்டினி நீரிழிவு

பல நாட்கள் பட்டினி அல்லது குறைந்த அளவுள்ள கார்போஹைட்ரேட் உணவு உட்கொள்வது போன்றவை மனிதர் களில் சீர்கெட்ட குளுகோசு ஏற்புத்திறன், குளுகோசுக்குக் காலங்கடந்த பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் போன்ற வற்றை ஏற்படுத்துகின்றன.[185,144] எலிகளில், குளுகோசுக்குச் சீர்கெட்ட பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயலைப் பட்டினித் தோற்றுவிக்கிறது. மேலும், பட்டினி எலிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட கணையத்திட்டுக்களை நன்கு உணவு அளிக்கப்பட்ட எலிகளின் கணையத்திட்டுக்களுடன் ஒப்பிடும்போது, இவை குளுகோசுக்குச் சீர்கெட்ட இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயலைக் காண்பிக்கின்றன. நன்கு உணவளிக்கப்பட்ட எலிகளிலும், பட்டினி எலிகளிலும் தியோபிலினுக்கு, பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ச்செயல்திறன் ஒப்பிடும்படியாக இருந்தது. இம்மாற்றங்களுக்கும் முதிர்ச்சி நீரிழிவில் தோன்றும் மாற்றங்களுக்கும் ஒற்றுமையிருந்தன.

பட்டினியில், இன்சுலின் சுரப்பில் தோன்றும் மாற்றங்களில் அடினைல் சைக்லேசு உயிர் நொதியின் நிகழக்கூடிய பங்கினைப் பற்றி ஆராயப்பட்டது[148] பட்டினி எலிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட கணையத்திட்டுகளில், குளுகோசுக்கு இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச் செயல் குறைவாக இருந்தது. தியோபிலின் சேர்க்கும்போது இவ்வெதிர்ச்செயல் இயல்பாக்கப்பட்டது. அடினைல் சைக்லேசு (தனிப்பட்ட அல்லது குளுக்ககானி னால் ஊக்குவிக்கப்பட்ட) இயக்கமானது, பட்டினி எலிகளி லிருந்து பெறப்பட்ட கணையத்திட்டுக்களின் ஒருபடித்தாயுள்ள சாறுகளில் நன்கு உணவளிக்கப்பட்ட எலிகளுடன் ஒப்பிடும் போது குறிப்பிடும் அளவு குறைந்து காணப்பட்டது. மற்றுமொரு முறையில், 5 மணி நேரத்திற்கு மேல் குளுகோசுக் கரைசலை ஊசி மூலம் செலுத்தும்போது அல்லது 5 நாட்களுக்கு மேல் நன்கு உணவளித்து; குளுகோசுச் சுமை ஏற்றும்போது கணை

யத்திட்டுக்களின் அடினைல் சைக்லேசு இயக்கம் அதிகரித்தது. கணையத்திட்டுக்களை உடல்வெளி குளுகோசு கரைசலில் ஒரு மணி நேரத்திற்கு மேல் அடைகாத்த போது, அடினைல் சைக் லேசு இயக்கம் அதிகரித்தது. இவ்வியக்கம் தொடர்ந்து 7 மணி நேரம் படிப்படியாக உயர்ந்தது. இவ்வாய்வுகள், அடினைல் சைக்லேசு இயக்கத்தில் குளுகோசு நீண்ட கால விளைவுகளை ஏற்படுத்தவல்லதென்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. இதன் வழி முறைமை அறியப்படவில்லை. ஆனால் புரத உற்பத்தி வழியாக அடினைல் சைக்லேசு உற்பத்தியினைக் குளுகோசு தோற்றுவிப்ப தாகத் தெரியவில்லை. இக்கணிப்புகள் கவர்ச்சியான ஒரு புனைவுக்கோளை (hypothesis) உருவாக்குகிறது. இப்புனைவு கோள் குளுக்கோசு கிடைக்கும் நிலை அடினைல் சைக்லேசு இயக்கத்தினை நீண்ட காலம் கட்டுப்படுத்தி இதனால் சுழல் ஏஎம்பி அளவினையும் சீர்செய்வது மூலம் அதிசர்க்கரை நிலைக்கு இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச் செயலை ஒழுங்குபடுத்துகிறதெனத் தெரிவிக்கிறது. இக்கணிப்புகள் ஒரு வழி முறைமையைத் தெரி விக்க முடியுமென்ற நம்பிக்கையினை அளிக்கின்றன. நீரிழிவில் இவ்வழி முறைமை சீர்கெடுவதால்தான், சீர்கெட்ட இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் தோன்றுகின்றதென்பதை இவ்வாய்வுகள் மூலம் அறியலாம். எப்படியிருப்பினும், நீரிழிவில், குளுக்ககானுக்கு இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல் இயல்பான நிலை இதுபோன்ற வழிமுறைமைக்கு ஒத்திசைவு அளிக்கவில்லை. இதுபோன்றே, முதிர்ச்சி நீரிழிவில், குளுகோசினை முன்னதாகவே வழங்கிய தால் தொடுக்கப்பட்ட சுரப்பு எதிர்ச்செயலின் அதிகரிப்பு, இந் நீரிழிவில் குளுக்ககான் தோற்றுவிக்கும் இயல்பான சுரப்பு இயக் கத்துடன் ஒத்துப்போகவில்லை.

### படம்-4. அ. குளுகோசு ஏற்பிகள் உருப்படிவம்

1. பீட்டா செல்கள் முடுக்கிவிடப்படும்போது இன்சுலின் வெளியீட்டினை இயக்க வல்ல துவக்கி-இருக்கைகளும் (initiator site) முடுக்கிவிடப்பட்ட தொடக்கி இருக்கையின் விளைவுகளைத் தூண்டும்போது ஊக்குவிக்கும் திறனாக்கி இருக்கைகளும் இவ் வுருப்படிவில் காட்டப்பட்டுள்ளன.

2. இன்சுலின் சுரப்பு முதன்மைத் தூண்டிகள் வினைத் தொடர் துலக்கும் வினைமப் பொருட்களை (Trigger-metabolites) உண்டாக்கிச் செயலாற்றுகின்றன. வினைமத் தொடர் தொடக்கும் வினைமப் பொருட்களின் இயக்கத்திறனானது திறனாக்கி-இருக்கைகளை (Potentiator site) முடுக்குவதனால் உந்தப்படுகிறது. மேன்னோஹெப்டுலோசுகளின் தடைவிளைவுகள் '0' என்று காட்டப்பட்டுள்ளன.

படம்-4. ஆ.

இன்சுலின் சுரப்பு ஒழுங்கமைப்பு உருப்படிவம் பீட்டா செல்கள் உள்ளீடு விசை மாற்றமைவுக்கருவிகள் (மேல் பகுதியில் காட்டப்பட்டுள்ளது) கொண்டதாக உள்ளது. இக்கருவி சைடோபிளாசத்தின் கால்சிய அயனிகளின் செறிவினை அதிகரித்தும், சில நிலைகளில் சுழல் ஏஎம்பியினைக் கூட்டியும், வெளித் தூண்டிகளை அறிந்துகொண்டு எதிர்ச்செயல் காட்டுகிறது. குளுகோசு அல்லது இதன் விளைமப்பொருளுக்குக் கூருணர்ச்சி உடைய ஏற்பி அதிகரித்த குளுகோசு செறிவின் குறியினை உணர முடிகின்றது. கால்சியம் கடத்திகளில் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதன்மூலம் இச்செய்தி கால்சிய அயனி அதிகரிப்பாக மாற்றப்படுகிறது. அடினைல் சைக்ளேசு வழியாக ஹார்மோன்களின் குறிகள் செயலாற்றப்படுகின்றன. (வெளியீடு அமைப்பு கீழ்பகுதியில் காட்டப்பட்டுள்ளது). செல்வழி வெளித்தள்ளல் இயக்கத்தில் ஈடுபட்டுள்ள பகுதிகளைக் கொண்டுள்ளது. உயர்ந்த அளவுள்ள கால்சிய அயனிகள் வெளியீடு அமைப்பினை முடுக்கி விடுகின்றன. சுழல் ஏஎம்பியினைச் சார்ந்த புரதக் கைனேசினால் கால்சிய ஒழுங்கியக்கிப் பண்புகள் மாற்றப்படுகின்றன. சுழல் ஏஎம்பியினால் சர்க்கரை போன்ற துவக்கிகளுக்கு இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச்செயல்திறன் மாறுபாட்டினை இது அனுமதிக்கிறது.

**REFERENCES:**

1. Ashcroft, S.J.H and Randle, P.J; In Insulin (Ed) Vallence Owen p. 31 (1975)
2. Nicol, D.S.H.W; and Smith, L.F; Nature *187*; 483, 1960
3. Lacy. P.E. and Greider, M.H; Handbook of Physiology, Section 7 Vol *1*, 77 (1972)
4. Lacy, P.E. N.E.J, Med; *276*, 187 (1967)
5. Hard, L; Amer, J. Anat; 75, 369 (1944)
6. Munger, B.L; Amer. J. Anat; 103, 275 (1958)
7. Jamieson, J.D. and Palade, G.E; J. Cell. Biol; *34*, 177 (1967)
8. Sorensen, R.L; Steffs, M.W. and Lindall, A.W; Endocrinology *86*, 88 (1970)
9. Tijoe, T.O. and Kroon, A.M; FEBS letters, *33*, 225 (1973)
10. Hew, C.L. and Yip, C.C; Can. J. Biochem; *52* 959 (1974)
11. Steines, D.F, Clark, J.L, Ndan, C, Rubenstein, A.H; Margoliash, E; Melani, F and Oyer, P.E; The pathogenesis of Diabetes Mellitus, P. 123 (1970)
12. Howell, S.L; Nature New Biology, *235*, 85; (1972)
13. Orci, L; Lambert, A.G; Kanazawa, Y. Amherdt, M; Rouiller, C. and Renold A.E; J. Cell Biol; *50*; 56 (1971)
14. Howell, S.L; Kostianovsky, M and Lacy, P.E; J. Cell. Biol, *42*. 695 (1969)

15. Steiner, D.F; Trans, N.Y. Acad. Sci. Ser. II. *30* No. 1, 60 (1967)

16. Rubenstein, A H; Horwitz, D.L. and Steiner D.F. in Diabetes its physiological and biochemical basis ed. J. Vallence. Owen MTP, p. 8 (1975)

17. Steiner, D.F. Kemmler, W; Tager, H.S; and Peterson, J.D; Fed. Proc. *33*, 2105 (1974)

18. Kemmler, W; Peterson, J.D. and Steiner, D.F, J. Biol. Chem, 246, *6786* (1971)

19. Tager, H.S; Emdin, S.O; Clark, J.L. and Steiner, D.F; J. Biol. Chem, 248, 7936 (19/3)

20. Chance, R.E; Proc. of the Seventh Congress of the Internal. Diabetes Fed. p. 292 (1971)

21. Kemmler, W; Steiner, D.F. and Borg, J. Biol. Chem; 248, 4544 (1973)

22. Greider, M.H; Howell, S.L. and Lacy, P.E; J. Cell. Biol; *41*, 162 (1969)

23. Steiner, D.F; Nature *243*, 528 (1973)

24. Falkmer. S. Proc. Seventh Congress of the Internal. Diabetes Fed. P. 219 (1971)

25. Logothetopoulos, J; Maneko, M; Wreshall, G.A. and Best, C.H; The structure and Metabolism of the Pancreatic islets. Vol. 3 p. 333 (1964)

26. Frank, B.H. and Veros, A.J; Biochem. Biophys. Res. comm; *32*, 155 (1968)

27. Smith, L F; Diabetes, *21* (suppl. 2) 457 (1977)

28. Peterson, J.D; Coutter, C.L. Steiner, D.F; Emdin, S.O. and Falkmer, S; Nature, *251*, 239 (1974)

29. Grant, P.T, Coombs, T.L. and Frank, B.H; Biochem. J *126*, 433 (1972)

30. Coore, H.G; Hellman, B; Phil, E; and Taljedal, I.B. Biochem, J. *111*, 107 (1969)

31. Howell, S.L; Fink, C.J. and Lacy, P, E; J. Cell. Biol; 41, 154 (1969)

32. Linn, B. and Haist, R.E; Endocrinology, 92, 735 (1975)

33. Hell-man, B, Idahl, L; Lernmark, A. and Sehlin, J; Arch. Biochem. Biophys. *162*, 448 (1974)

34. Steiner, D F. Kemmler, W. Clark, J.L; Oyer, P. E; Rubenstein, A.H. Handbook of physiology, Endocrinology I, p. 175 (1972)

35. Pipeleers, D.G; Marichal, M. and Malainse, W.J; Endocrinology 93, 1012 (1973)

36. Asplund, K. H; Horm, Metab. Res. *5*, 410 (1973)

37. Asplund, K. and Hellerstron, C; Horm, Metab. Res; *4*, 159 (1972)

38. Creuzfeldt, W. Creuzfeldt, C; Frerichs, H; Perings, E; Sickinger, K; Horm. Metab. Res; *1*, 53 (1969)

39. Stauffacher, E; Orci, L. Amherdt, M. Burr, I, M; Balant, L; Froesch, E.R. Renold, A.E; Diabetologia, 6, 330 (1970)

40. Permutt, M.A; Kipnis, D.M; J. Biol. Chem, *247*, 1200 (1972)

41. Permutt, M.A; Kipnis, D.M; J. Biol. Chem. *247* 1194 (1972)

42. Anderson, A; Endocrinology, *96*, 1051 (1975)

43. Lacy, P.E. Nokel Symp; 13, 109 (1970)

44. Orci, L. Lambret, A.E; Amherdt, M. Cameron, D. Kanazawa, Y and stauffacher, W; Acta, Diabet, Lat; 7 (Suppl. 1) 184 (1970)

45. Creutzfeldt W; Creutzfeldt, C, Frerichs, H; The structure and Metabolism of the pancreatic Islets, 181 (1970)

46. Orci, L; Science, *181*, 561 (1973)

47. Matthews, E.K; Calcium and Cellular Function *163* (1970)

48. Olmsted, J.B. and Bouisy, G.G.; Ann. Rev. Biochem; *42*, 507 (1973)

49. Shelanski, M.J; J. Histol, Cytol; *21*, 529 (1973)

50. Weisenberg, R.C; Science, *177*, 1104 (1972)

51. Goodman, D.B.P. Rasmussen, H; Di Bella, F. and Guthrow, C. E; Proc. Nat. Acad. Sci. *67*, 652 (1970)

52. Malaisse, W.J; Diabetalogia. *9*, 167 (1973)

53. Malaisse, W.J. Malaisse-Lagae, F. Walker, M.O. and Lacy, P.C; The stimulus-Secretion coupling of glucose induced insulin release. V. the participation of a microtubule-Microfilamentous system.

54. Devis, G; Obberghen, E; Somers, G; Malaisse - Lagae, F; Orci L and Malaisse, W. J; Diabetologia, *10* 53 (1975).

55. Mizel and Wilson - Biochemistry, II, 2573 (1972).

56. Wilson, L; Bryan, J; Ruby. A and Mazia D; Proc, Nat. Acad, Sci, *66*, 807 (1970)

57. Kaminer, B. and Kimura, J; Science, 176, 406 (1972)

58. Wersels, N.K, Sponer, B.S; Ash, J.F. Bradley, M Luduena, M.A, Taylor, G. L; Wrenn, J.T. and Yamaeta, K.M, Science 171, 135 (1971)

59. Orci, L; Gabbay, K.H. and Malaisse, W.J. Science, 175, 1128 (1972)

60. Malaisse, W.J; Hager D.L. and Orci, L; Diabetes, 21 (Suppl.2) 594.

61. Spudich, I.A. and Lin, S; Proc. Nat. Acad. Sci, 69,442 (1972)

62. E'stenson, R.D. and Plagemann, P.G.W; Proc. Nat. Acad. Sci, 69,1430 (1972)

63. Matschinsky, F.M. and Ellermann, J; Biochem. Biophys. Res. Comm. 50,193 (1973)

64. Schauder, P. and Frerichs, H; Diabetologia, 10, 85 (1974)

65. Randle P.J. and Hales, C.N; Handbook of Physiology, Section 7, Vol 1, 219 (1972)

66. Malaisse, W.J. Ibid, 237 (1972)

67. Grodsky, G.M; Vitamins and Hormones, 28,37(1970)

68. Grodsky, G.M. Diabetes, 21, (suppl.2) 584 (1972)

69. Grodsky, G.M. J. Clin. Invest. 51, 2047 (1972)

70. Curry, D. L; Bennett, L.L. and Grodsky G.M; Amer. J. Physiol, 214, 174 (1968)

71. Hales, C.N; Acta, Diabet. Lat; 7, (suppl.1) 64(1970)

72. Hales, C.N. Milner, R.D.G.J. Physiol, *199*,177(1968)

73. Dormer, RL.; Kerby, A.L. Mcpherson M; Manley S. Ashcraft, S.J..H. Schofield, J.G. and Randle, P.J; Biochem J. 140,133 (1974)

74. Dean, P.M. and Matthews, E.K; J. Physiol 210,255 (1970)

75. Dean, P.M. and Matthews, E.K; J. Physiol, *210*,265 (1970)

76. Dean, P.M. and Matthews, E.K. -Diabetologia, *8*, 173 (1972)

77. Montague, W. and Cook, J.R; Biochem, J; *122*, 115 (1971)

78. Cooper, R.H. Ashcraft, S.J.H. and Randle, P.J. Biochem. J, 134, 599 (1973)

79. Ashcraft, S J.H Randle, P.J. and Taljedal, I-B; Febsletters, *20*, 263 (1972)

80. Howell, S.L. and Montague, W; Biochem. Biophys. Acta, *320*, 44 (1973)

81. Montague, W. and Howell, S.L; Biochem, J,*134*,321

82. Kuo, W.N, Hodgin, W.S; Kuo, J,F;J. Biol. Chem. *248*, 2705 (1973)

83. Atkins, T; Matty, A.J; J. Endocrinol, *51*, 67 (1971)
84. Sams, D.J; Montague, W; Biochem, J, 129, 954 (1972)

85. Montague, W, Howell, S.L; Biochem, J, *129*, 551 (1972)

86. Rasmussen, H; Science, *170*, 404 (1970)

87. Ashcroft, S.J.H; Bassett, J.M; Randle, Diabetes 21 (Suppl,2) 538 (1972)

88. Vallance - Owen.J. Diabetes-its physiological and Biochemical basis, p.45 (1975)

89. Ashcroft, S.J.H; Capito, K; Hedeskov, C. J; Diabetologia, 9, 299 (1973)

90. Hellman, B; Idahl, L.A,; Lernmark, A; Sehlin, J. and Taljedal, I.B; Biochem, J. *132*, 775 (1973)

91. Hellman, B; Idahl, L.A, Lernmark, P. Sehlin, J Taljedal, I.B; Effects of Calcium and Sodium on glucose metabolism and insulin release (1974)

92. Landgraf, R; Kotler - Brajtburg, J; Matschinsky, F.M; Proc. Nat. Acad. Sci. *68*, 536 (1971)

93. Grodsky, G.M; Batts, A; Bennett, L.L. Veella, C; Williams, N.B; Smith, D.F; Amer, J. Physiol, 205, 638 (1963)

94. Coore, H.G; Randle P.J. Biochem. J; *93*, 66(1964)

95. Malaisse, W; Etude de la' Secretion Insulinique (1969)

96. Lacy, P.E, Young, D.A; Fink C J. Endocrinology, *83*, 1155 (1968)

97. Price, S. Biochem. Biophys. Acta, *318*, 459 (1973)

98. Hellerstrum, C; Endocrinology, *81*, 105 (1967)

99. Ashcraft, S J.H; Hedeskov, C.J; Randle, P.J; Biochem, J, *118*, 143 (1970)

100. Ashcraft. S J.H; Weerasinghe, L.C.C; Randle, P.J. Biochem, J, *126* 525 (1972)

101. Snyder, P.J; Kashket, S; O' Sullivan, J.B; Amer. J. Physiol; 219, 876 (1970)

102. Matschinsky, F.M; Ellerman, J.E; J. Biol. Chem; *243*, 2730 (1968)

103. Ashcraft, S.J.H Randle, P J; Biochem, J; 119,5 (1970)

104. Matschinsky, F.M, Kauffman, F.C; Ellerman, J.E; Diabetes, 17,475 (1968)

105. Brolin, S.E; Berne, M.K; Linde, C; Diabetes, 16, 21, (1967)

106. Montague, W; Taylor K.W; Biochem, J; *109*, 333 (1968)

107. Montague, W; Taylor, K. W; Biochem, J. *115*, 257 (1967)

108. Hellman, B; Diabetologia, 6,110 (1970)

109. Milner, R, D. G; Hales, C. N; The structure and Matabolism of the pancreatic islets, 489 (1970)

110. Grill, V; Cerasi, E; Febs Letter, *33*, 311 (1973)

111. McIntyre, N; Holdsworth, C D; Turner, D. S. Lancet, *ii*, 20 (1964)

112. Unger, R. H Eisentraut, A. M; Arch, Int. Med. *123*, 261, (1969)

113. Fajans, S. S. Floyd, JC; Handbook of Physiology, Section 7, vol. 1, 473 (1972)

114. Mirsky, I. A; Methods in Investigative and Diagnostic Endocrinology, 1238, Vol. 2 B (1973)

115. Moody, A J. Markussen, J; Fries, A S; Stenstrüp, C, Sundby, F; Malaisse, W, Malaisse-Lagaw F; Diabetologia, *6*, 135 (1970)

116. Turner, D. S; Marks, V; Lancet, *i*, 1095 (1972)

117. Dupre, J; Rors, S. A; Watson, D; Brown, J. C; J. Clin. Endocrin, Metab, 37, 826 (1973)

1 8. Milner, R D.G; Hales, C. N; Biochem. J. 113,473 (1969)

119. Malaisse, W. et al; Biochim. Biophys, Acta, *266*, 436 (1972)

120. Malaisse, W. J; Brusson, G. Malaisse-Wagae, F; J. Lab. Clin. Med; 76, 895 (1970)

121. Hellman, B. Sehlin, J; Taljedal, I-E; Med. Exp; 19,351 (1970)

122. Malaisse, W; Malaisse, W: Malaisse-Lagae, I; Diabetes, *19*, 365 (1970)

123. Hellman, B; Sehlin, J. Taljedal, I-B; Biochem, J; *123*, 513 (1971)

124. Hellman, B, Sehlin, J; Taljedal, I-B; Biochem. J. *123*, 513 (1971)

125. Hellman, B; Sehlin, J; Taljedal, I-B; Biochem, Biophys. Res. Comm; *45*, 1384 (1971)

126. Malaisse, W; Pipeleers, D. G; Mahy, M; Diabetologia, *8*, 1 (1973)

127. Bloom, G, D; Hellman. B; Idahl, L-A; Lernmark, A; Sehlin, J; Taljedal I-B; Biochem. J; *129*, 241 (1972)

128. Schofield, J. G; Biochim, Biophys, Acta, 252, 516 (1972)

129. Morris, G. E; Korner, A; Biochem Biophys. Acta, 208, 404 (1970)

130. Lin, B. J. Nagy, B. R; Haist, B. E; Endocrinology, *91*, 309 (1972)

131. Lin, B J. Haist, R.E; Can. J. Physiol, Pharmacol. 47,791, (1969)

132. Lin, B. J. Haist, R. E; Endocrinology, *92*, 735 (1973)

133. Pipeleers, D. G; Marichal, M; Malaisse W. J; Endocrinology, *93*, 1001, (1973)

134. Berson, S. A: Yalow, R. S; Ciba Foundation Colloquia Endocrinol 14, 182-201 (1962)

135. Hales, C. N. Randle, P. J; Lancet, i, 790 (1963)

136. Perly, M. Kipnis, D. M. J. Clin. Invest; 46, 1954 (1967)

137. Cerasi, E; Lupt, R; Mount Sinai J. Med. 40,334-349 (1973)

138. Cerasi, E; Hallberg, D; Luft, R; Horm. Metab. Res. *2*, 303 (1970)

139. Tattersall, R.B. Pyke, D.A; Lancet, *ii*, 1120 (1972)

140. Cerasi, G. Ependic, S. Luft, R; Lancet, i, 794 (1973)

141. Paulsen, F. P; Richenderfer, L; Ginsberg-Fellner F; Diabetes *17* 261 (1968)

142. Jackson, W. p. u. Van Mieahe, G; Keller, P; Lancet, *i*, 1040 (1972)

143. Reaven, G. M; Shen, S.W; Silvers, A; Fraquhar J. W; Diabetes, 20, 416 (1971)

144. Cahill, G. F; Herrera, M. G; Morgan, A.P; Soeldmer, J. S; Steinke, J; Levey, P.L; Richard, G. N. Kipnis, D. M; J. Clin. Invest; 45, 1751-1769 (1966)

145. Floyd, J. C. Jr, Fayans S. S; Cann, J. W; Pek, S, Knopf, R. F; Early Diabetes (1970)

146. Ashcraft, S. J. H; Bassett, J. M. Randle, P. J; Lancet, *i*, 888 (1971)

147. Cerasi, E; Luft, R; Nobel symp; 13, 17-40 (1970)

148. Howell, S. L; Green, I. C; Montague, W; Biochem J. *136*, 343-349 (1973)

# 4. முன்னோடி இன்சுலின் மற்றும் சி பெப்டைடுகள்

முன்னோடி இன்சுலின் (Pro-insulin) ஒரு சங்கிலித் தொடரான பாலி பெப்டைடு (அமினோ அமிலங்கள் இணைந்த கூட்டு) ஆகும். இது 1967-இல் மனிதக் கணையத்திட்டுக்களின் அடினோமாவிலிருந்து பெறப்பட்டது.[1] பிறகு எலிகளின் கணையத் திட்டுக்களிலிருந்து பெறப்பட்டது[2]. இக்கண்டு பிடிப்புகள் இரு சங்கிலி பாலிபெப்டைடுகளைக் கொண்ட இன்சுலின் வடிவமைப்பினைத் தெரிந்துகொள்ள உதவின. பலவகையான விலங்குகளில் முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலின் உற்பத்திக்கு அவசியம் என்ற கருத்து தெளிவுபடுத்தப்பட்டுள்ளது.[3-7]

## முன்னோடி இன்சுலின் வடிவமைப்பும் மற்றும் பண்புகளும்

முன்னோடி இன்சுலினானது 78 அமினோ அமிலங்களிலிருந்து (நாய்) 86 அமினோ அமிலங்கள் வரை (மனிதன், குதிரை, எலி) உடைய ஒரு சங்கிலித் தொடர் பாலிபெப்டைடினால். ஆனது[8,9] இன்சுலின் பி சங்கிலியின் கார்பாக்ஸி முனையினையும் ஏ சங்கிலியின் அமினோ முனையினையும் இணைக்கும் இணைப்புப் பெப்டைடுவின் (சி-பெப்டைடுவின்) நீளமாறுபாட்டினால் முன்னோடி இன்சுலின் அமைப்பில் மாறுபாடு ஏற்படுகிறது. காளையின் முன்னோடி இன்சுலின் முதல் நிலை அமைப்பு படம் 1இல்

படம்-1 · காளையின் முன்னோடி இன்சுலினின் முதல் நிலை அமைப்பு

காட்டப்பட்டுள்ளது. இதுவரை ஆய்வு செய்யப்பட்ட பால் கொடுக்கும் விலங்குகளின் முன்னோடி இன்சுலினில் இணைக்கும் பெப்டைடுகளின் இருமுனைகளிலும் ஒரு சதை கார அமினோ அமிலங்களைப் பெற்றுள்ளது. இக்கார அமினோஅமிலங்களே இணைப்புப் பெப்டைடினையும், இன்சுலினையும் இணைக்கின்றன.

முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலினாக மாற்றமடையும்போது இத்துகள்கள் நீக்கப்படுகின்றன. இதன் விளைவாக இயல்பான இன்சுலினும் இருமுனைகளிலும் கார அமினோ அமிலங்கள் நீக்கப்பட்ட இணைக்கும் பெப்டைடுகளும் பெறப்படுகின்றன. பிந்திய பெப்டைடுக்குச் சி பெப்டைடு என்று பெயரிடப்பட்டுள்ளது.

முன்னோடி இன்சுலின் பெரிய அளவுள்ள மூலக்கூறாக இருப்பினும், கரை திறன் சம மின்னேற்றப்புள்ளி (Isoelectric Point), தானாகவே ஒன்று சேரும் பண்புகள், இன்சுலின் எதிர்ம சீரத்துடன் வினை போன்றவைகளில் [10, 14] முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினுடன் நெருங்கிய தொடர்பு கொண்டதாக உள்ளது. இவ்வாய்வுகளிலிருந்தும், இன்னும் பிற ஆய்வுகளிலிருந்தும் முன்னோடி இன்சுலின் முப்படிவத் தோற்றமானது இன்சுலின் தோற்றத்தினை ஒத்துள்ளதெனத் தெரிய வருகிறது.[10] இணைக்கும் பெப்டைடானது இன்சுலினின் ஏ, பி முனைகளுக்கிடையே உள்ள 8°A அளவுள்ள சிறிய இடைவெளியினை இணைப்பதற்குத் தேவையான அளவைவிட மிகப் பெரிதாக உள்ளது. இதன் முக்கியத்துவம் அறியப்படவில்லை. அனேகமாக இணைக்கும் பெப்டைடு, இன்சுலின் மூலக்கூறுவின் ஒருபகுதியின் மேல் மடிப்படைந்து காணப்படலாம். ஆனால், இது இயக்க இருக்கையினை முற்றிலும் மறைப்பதில்லை. ஏனெனில் முன்னோடி இன்சுலின், உடல் வெளிச்சோதனைகள் பலவற்றில் 3–5% உயிரியக்கத்தைக்காட்டியது. [15, 16] முன்னோடி இன்சுலினின் சிறிய உள்ளீடு இயக்கம் பிளத்தல் அல்லது இயக்க முடுக்குதல் போன்றவற்றால் ஏற்படக் கூடிய வாய்ப்புகள் இல்லை[17] இதுபோல் மற்ற பிற பெப்டைடு ஹார்மோன்களின் முன்னோடிகள் சிறிய அளவில் உயிரியக்கம் பெற்றுள்ளன.

இரண்டு அல்லது ஆறு முன்னோடி இன்சுலின் தொகுப்புகள் உண்டாவதில் வினைப்படுகிற ஒரு தொகுப்பின் மேல் தளத்தை இணைக்கும் பெப்டைடு மறைப்பதில்லை.[18, 19] முன்னோடி இன்சுலின் ஆறு கூறுகளைக் கொண்ட தொகுப்பாக உருவகப் படுத்தப்பட்டுள்ளன. இத்தகைய ஆறு கூறுத் தொகுப்பில் இணைக்கும்பெப்டைடு மேல் நோக்கிக் காணப்படுகிறது. இத்தகைய வடிவமைப்பு, பீட்டா செல்களின் முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலினாக மாற்றும் இயக்கம் சிறப்பாக நடைபெற உதவுகிறது.ஆனால் முன்னோடி இன்சுலின் முப்பரிமான வடிவமைப்பு இது வரை கணிக்கப்படவில்லை. பல வடிவமைப்புள்ள முன்னோடி இன்சுலின்கள் படிகங்களாகப் பெறப்பட்டுள்ளன.[20]

## முன்னோடி இன்சுலின் உயிரியக்கம்

### உடல் உள்ளே நடத்தப்பட்ட சோதனைகள் (Invivo Studies)

இரத்த ஓட்டத்தில் காணப்படும் முன்னோடி இன்சுலினின் உயிரியல் முக்கியத்துவம் பல ஆய்வாளர்களின் கவனத்தைக் கவர்ந்தது. உடல் உள்ளே முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலினை ஒத்த உயிர் விளைவுகளைப் பெற்றுள்ளது. 1968-இல் சுண்டெலி வலிப்புச் சோதனையில் முன்னோடி இன்சுலினுக்கு, இன்சுலினை ஒத்த விளைவு தெரிவிக்கப்பட்டது.[21] ஒத்த சம மோலார் செறிவில் முன்னோடி இன்சுலின் இச்சோதனையில் இன்சுலினின் இயக்கத்தில் 20 விழுக்காட்டினைப் பெற்றிருந்தது. சுண்டெலி வலிப்புச் சோதனை மூலம் கணிக்கப்பட்ட முன்னோடி இன்சுலினின் 3 யுனிட்/மி.கி என்ற உயிரியக்க அளவானது முயல்களில் மிதமான நீண்ட நேர இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் திறனுடையதாக இருந்தது. இவ்வியக்கம் என்பிஹெய்ச் இன்சுலினின் இயக்கத்தை ஒத்திருந்தது.[22] இதுபோன்ற நீண்ட நேர இயக்கம் எலிகளிலும் சுண்டெலிகளிலும் முன்னோடி இன்சுலின் வழங்கும் போது காணப்பட்டது.[23] நன்கு உணவு பெற்ற எலிகளைவிட பட்டினி எலிகளில் இவ்வியக்கம் திறனுடையதாக இருந்தது. சம மோலார் செறிவில் வழங்கும்போது இன்சுலினைவிட முன்னோடி இன்சுலினின் இரத்தச் சர்க்கரை விளைவு நீண்டும், காலம் தாமதித்தும் தோன்றுவதாக இருந்தது. குண்டிக்காய் நீக்கம், கணைய

நீக்கம், ½பங்குக் கல்லீரல் நீக்கம் போன்றவற்றில் இயக்கம் மாறவில்லை. இவ்வாறே சுண்டெலி வலிப்பு முறைகொண்டு நிருணயிக்கப்பட்ட சம அளவு வழங்கும்போது முன்னோடி இன்சுலின் பயூன் குரங்குகளிலும், பன்றிகளிலும் மேலே கூறப்பட்ட இயக்கம் காட்டியது.[24] முன்னோடி இன்சுலினை இயல்பான ஆண்களுக்கு வழங்கும்போது சர்க்கரை குறைப்புத் திறன் குறைவாகவேயிருந்தது. இன்சுலினைவிட இயக்கம் தோன்றும் நேரம் காலங்கடந்தும், நீண்ட நேர இயக்கமும் முன்னோடி இன்சுலினுக்கு காணப்பட்டது.[25] முன்னோடி இன்சுலினின் நீண்ட நேர இயக்கம் இது நீண்ட அரைவாழ் வினைப் பெற்றிருப்பதைக் கொண்டு விளக்கப்பட்டது. இயக்கத் தோற்றத்தின் கால தாமதம் முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினாக அல்லது இடைநிலையாக மாறுவதால் உண்டாக லாம். ஆனால் இதன் பிறகு தொடரப்பட்ட ஆய்வுகள் இக் கருத்திற்கு ஆதரவு அளிக்கவில்லை. குடலும், கல்லீரலும் நீக்கப்பட்ட எலிகளில் முன்னோடி இன்சுலின் சர்க்கரை குறைக்கும் இயக்கத்தைக் காட்டவில்லை.[26] இவ்விளைவு அறுவை சிகிச்சை செய்யப்பட்ட எலிகளில் முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலினாக மாற்றும் இயக்க இழப்பால் ஏற்பட்டி ருக்கலாம். ஆனால் பென்ஹேரசு மற்றும் சக ஆய்வாளர்கள்[27] இச்சோதனையை மீண்டும் செய்தபோது பெற்ற தகவல்கள் மேலே கூறப்பட்ட கணிப்பிற்கு ஆதரவளிக்கவில்லை. இத் தகைய அறுவைச் சிகிச்சை செய்யப்பட்ட எலிகளில் சுண்டெலி வலிப்பு முறைகொண்டு நிர்ணயிக்கப்பட்ட இன்சுலின் இயக்கத் தினை ஒத்த அளவுடைய முன்னோடி இன்சுலினை வழங்கும் போது சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் காணப்பட்டது. ஆகவே முன்னோடி இன்சுலினின் இயக்கத்திற்குக் குடல், கல்லீரல் போன்ற அவயவங்கள் தேவையில்லை என்பதனை இவ்வாய் வாளர்கள் தெரிவித்துள்ளார்கள். முன்னோடி இன்சுலின் உடல் உள்ளே உள்ளீடு இயக்கம் கொண்டதாக இருப்பினும் இன்சுலினை விட இது குறைந்த இயக்கத்திறன் கொண்டதாக உள்ளது. உடல் உள்ளே முன்னோடி இன்சுலின் போன்ற ஹார்மோன்களின் விளைவுகளை, நாய்க் கல்லீரல் அலம்பல்

அமைப்பில் ஆராயும்போது, கல்லீரல் குளுகோசு வெளியீடு, தமனிகளின் இரத்தக் குளுகோசு, கொழுப்பு அமிலச் செறிவு கள் போன்றவற்றில் முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினைப் போல் நிறை ஒத்த சம இயக்கத்திறனைக் காட்டியது[28].

இதுவரை பெறப்பட்ட ஆய்வு முடிவுகள் முன்னோடி இன்சுலினைப் போன்று ஒத்த பண்புடைய இயக்கத்தைப் பெற்றுள்ளதென்றும் ஆனால் இன்சுலினை விடக் குறைந்த திறனுடையதாகயிருக்கிறதென்றும் தெரிவிக்கின்றன. இத்தகைய ஆய்வுகள் மனிதரிலும் தொடரப்பட்டால் சுவையான தகவல்கள் கிடைக்க வாய்ப்புள்ளது. இயல்பான எலிகளிலிருந்தும் அல்லாக்சானினால் நீரிழிவு உண்டு பண்ணப்பட்ட எலிகளிலி ருந்தும் பெறப்பட்ட அலம்பப்பட்ட கல்லீரல்களில், அலனின் தோற்றுவிக்கும் குளுகோசு உற்பத்தியினையும், அலனின் புரதத்தில் இணைக்கப்படும் இயக்கத்தினையும் முன்னோடி இன்சுலினும் இன்சுலினும் ஒரே வகையில் தடை செய்தன.[29,30] இவ்வினைகள் தோன்றுவதில் கால தாமதம் ஏற்படவில்லை. ஆகவே இவ்வியக்கங்களை வெளிப்படுத்தும் முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினாக மாற்றமடையத் தேவையில்லை.

மற்ற ஆய்வுகள் மனித மேல்புய அலம்பல் அமைப்பில் (Forearm perfusion system) செய்யப்பட்டது.[31] முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலின் ஒத்த சமச்சீருடைய மோலார் செறிவில் வழங்கும்போது, குளுகோசு, பொட்டாசியம் போன்றவை தசை களுக்குள் புகுவதைத் தூண்டுவதில் இன்சுலினைவிட முன் னோடி இன்சுலின் திறன் குன்றியதாக உள்ளது. இதுபோல் கொழுப்பு அமிலங்கள் தசைகளிலிருந்தும், கொழுப்புத் திசுவி லிருந்தும் வெளியாவதைத் தடை செய்வதிலும் முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினைவிட திறன் குறைந்ததாக இருந்தது.

**உடல் வெளிச் சோதனைகள் (In vitro Studies)**

முன்னோடி இன்சுலின் உயிரியக்கத்தை அறிந்துகொள்ள பலவகையான உடல் வெளிச் சோதனைகள் பல ஆய்வாளர்

களால் நடத்தப்பட்டன. எலிகளின் கொழுப்புச் செல்களிலும் மற்றும் கொழுப்புத் திண்டுவிலும் முன்னோடி இன்சுலின் முன்னிலையில் $C^{14}$–குளுகோசு, கொழுப்பாக மாற்றப்படுவதும் இக்கொழுப்பு கார்பன் டை ஆக்ஸைடாக சிதைக்கப்படுவதும் ஆராயப்பட்டன. [32–37] முன்னோடி இன்சுலின் இயக்கம் மனிதக் கொழுப்புத் திண்டுக் கூறுகளிலும் சோதிக்கப் பட்டது.[38] இச்சோதனையில் இன்சுலின் போன்றே முன்னோடி இன்சுலினும் கொழுப்புத் திண்டுகளில் ஒரே வகையான இயக்கத்தினைக் காட்டியது. ஆனால் செயல்திறன் இன்சுலினை விடக் குறைந்து காணப்பட்டது. இன்சுலினுக்கும் முன்னோடி இன்சுலினுக்கும் இடையே உள்ள செயல்திறன் விகிதம். சம மோலார் செறிவில் வழங்கும்போது, பல்வேறு ஆய்வுகளில் 10 லிருந்து 84 வரை மாற்றமடைந்தது. எல்லா ஆய்வுகளிலும் முன்னோடி இன்சுலின் இயக்கம், இன்சுலின் இயக்க அளவில் 10%க்குக் குறைந்ததாக இருந்தது. குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்திலும், கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றத்திலும் முன்னோடி இன்சுலினுக்கும் இன்சுலினுக்குமுள்ள செயல்திறன் வேறுபாடு ஒரே மாதிரியிருந்தது. [39,40] இவ்விரு ஹார்மோன்களின் அளவு–எதிர்ச்செயல் வரைகோடானது ஒரு போக்குடையதாக உள்ளது உச்ச நிலை விளைவு ஒன்றாகவே இருந்தது. [39,41] முன்னோடி இன்சுலின் இடைமம், முன்னோடி இன்சுலினை செய்கையில் வீரியமுள்ளதாக உள்ளது.[42] மற்ற உடல் வெளிச் சோதனை களிலும் முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலின் இயக்கத்தில் 8–25% பெற்றிருந்தது.[43]

முன்னோடி இன்சுலின் இயக்கமானது உள்ளியல்பான இயக்கமா அல்லது முன்னோடி இன்சுலின் இன்சுலினாக மாற்ற மடைவதால் உண்டாவதா என்பது இன்னும் சர்ச்சைக்குரிய பிரச்சினையாகும். இவ்விரு கருத்துக்களுக்கும் ஏற்ப, மற்றும் மாற்று ஆதாரங்கள் உள்ளன. முன்பு விளக்கப்பட்ட சோதனைகளில் முன்னோடி இன்சுலின் உயிரியல் விளை வினைத் தோற்றுவிக்க மாறுதலடையத் தேவையில்லை யென்பது உணர்த்தப்பட்டது. இருப்பினும் சில ஆய்வுகளில்,

யூனிட்ஸ் கணைய டிரிப்சின் தடைபொருள் சேர்க்கும்போது முன்னோடி இன்சுலினின் இயக்கம் குறைந்தது. இச்சோதனை முன்னோடி இன்சுலின் இயக்கத்திற்குப் புரத சிதைவு வினை தேவை என்பதை வலியுறுத்துகிறது.[40] இச்சோதனை எலிக்கொழுப்பு மெத்தையிலும், எலி ஹெமிடயபரத்திலும் செய்யப்பட்டது. எலிக்கொழுப்பு மெத்தையில் இத்தடைப் பொருளைச் சேர்த்த போது இயக்கத்தடை மற்ற ஆய்வாளர் களால் காணமுடியவில்லை[41]. ஆகவே இதனை விளக்குவது கடினமாகும் ஆனால் ஹெமிடயபரத்தில் புரதச் சிதைவு இயக்கத்தினால் விளையும் பொருட்கள் காணப்படவில்லை [42]. ஆகவே முன்னோடி இன்சுலின் சிதைவுறுவதற்கு ஆதார மில்லை. குனிட்ஸ் கணைய டிரிப்சின் தடைப்பொருள் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்பு செல்களில் முன்னோடி இன்சுலினின் இயக்கத்தைக் குறைக்கவில்லை[41]. ஏனைய புரதச் சிதைவுத் தடைப் பொருட்களான டிராசிலால் (Trasylol) அல்லது மொச்சைக் கொட்டை டிரிப்சின் தடைப்பொருள் இச்சோதனைகளில் முன்னோடி இன்சுலின் இயக்கத்தைக் குறைத்தது. ஆகவே இச்சோதனைகள் மாறுபட்ட விளக்கங் களை அளிக்கின்றன. இருப்பினும் முன்னோடி இன்சுலி னானது இடைமப்பொருளாக மாற்றமடைகிறது என்பதனை உறுதிப்படுத்தும் சோதனைகள் தேவையாகும்.

இன்சுலினைவிட முன்னோடி இன்சுலின் ஒரே வகை ஏற்பி களுடன் இணைகின்றது. இந்த இணைவு வலுவானதாக இல்லை. ஆனால் இன்சுலின் ஏற்பிகளுடன் இணைவது வலுவுள்ளதாக உள்ளது. ஆகவேதான் முன்னோடி இன்சுலின் குறைந்த இயக்கத்தைப் பெற்றுள்ளது. இக்கருத்துக்கள் கொழுப்புச் செல், சவ்வு, கல்லீரல் செல்கள் போன்றவைகளிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட ஏற்பிகளில் நடத்தப்பட்ட சோதனை களிலிருந்து தெரியவருகின்றன [44-46] மனித லிம்போசைட்டின் ஏற்பிகளின் இருக்கையிலிருந்து 10% கதிரியக்க இன்சுலினையும் கதிரியக்க மற்ற இன்சுலினையும் முன்னோடி இன்சுலின் இடப் பெயர்ச்சி செய்தது. லிம்போசைட்டில் முன்னோடி இன்சுலினும் இன்சுலினும் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதில்லை.[47]

**சீரத்தில் முன்னோடி இன்சுலின்**

இயல்பான மனிதர்களின் பிளாசுமாவிலும், சிறுநீரிலும் முன்னோடி இன்சுலின் மூலக்கூறு எடையை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கங்காட்டும் பொருட்கள் காணப்பட்டன.[48, 49] தடைகாப்பு முறைகொண்டு சீரத்தின் முன்னோடி இன்சுலின், இதன் இடைமப்பொருட்கள் (முன்னோடி இன்சுலினை ஒத்த பகுதிப் பொருட்கள்) அளவுகளைக் கணக்கிடுவது இயலாது. ஏனெனில் முன்னோடி இன்சுலினானது இன்சுலினுடனும் சி-பெப்டைடுடனும் குறுக்கே இணையும் இயக்கம் கொண்டது. இம்மூன்று பெப்டைடுகளும் (இன்சுலின், முன்னோடி இன்சுலின் சி. பெப்டைடு) சீரத்தில் கலந்து காணப்படுவதால் ஓர் எளிய முறை கொண்டு இவற்றைப் பிரிக்க வேண்டும். ஆகவே இவற்றை ஜெல் வடிகட்டுமுறை கொண்டு பிரித்தெடுக்கலாம். இவ்வாறு பெறப்பட்ட பகுதிகளை இன்சுலின் தடைகாப்பு முறை கொண்டு (Insulin Immuno assay) அளவிடப்படுதல் வேண்டும். முன்னோடி இன்சுலின் மற்றும் இன்சுலின் அளவுகளைத் துல்லியமாகக் கணக்கிட, ஆரம்பத்தில் பெறப்படுகின்ற பெப்டைடின் சிகரத்தை மனித முன்னோடி இன்சுலினின் தூயதயாரிப்புடன் ஒப்பிட்டு முன்னோடி இன்சுலியின் அளவினை நிருணயிக்க வேண்டும். இரண்டாவதாகப் பெறப்படும் பாலிபெப்டைடின் சிகரத்தை மனித தூய இன்சுலினுடன் ஒப்பிட்டு இன்சுலின் அளவை நிருணயிக்கவேண்டும்.

மற்றொரு முறையும் கூறப்பட்டுள்ளது.[50] இம்முறையில் இன்சுலினைச் சிதைக்கும் உயிர் நொதி பயன்படுத்தப்படுகின்றது சீரத்தினை இந்நொதியுடன் வினைப்படுத்துதற்கு முன்பும், வினைப்படுத்திய பிறகும் இன்சுலின் அளவு நிருணயிக்கப் படுகிறது. இம்முறை கொண்டு இவ்விரு பெப்டைடுகளின் செறிவுகளை நிருணயிக்க முடியும். தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் குறைவாகயிருக்கும் போது இம்முறை கொண்டு அளவிடும்போது துல்லியம் குறைவாக உள்ளது. ஏனெனில், இன்சுலின் சிதைவு பூர்த்தியாவதில்லை. இந்நொதிக்குத் தடையினை ஏற்படுத்துகிற தடைப்பொருட்கள் பிளாசுமாவில் இருப்ப

தால் உண்மையான அளவினைக் கணிப்பதில் சிரமம் உள்ளது[51,59].

**சீரத்தின் முன்னோடி இன்சுலினை அறிந்துகொள்ளும் சோதனை:**

பல சோதனைகளில் செபெடக்ஸ் (Sephadex) அல்லது பயோஜெல் படுகையினை, அசிடிக் அமிலம், போரேட் அல்லது வெரனால் தாங்கலுடன் (Veronal buffer) சமநிலைப்படுத்திய பிறகு சீரமானது இதன் வழியே செலுத்தப்பட்டு வடிகட்டப் பட்டது. இம்முறைகொண்டு பெறப்பட்ட பகுதிகளில் பிஎல்சி (முன்னோடி இன்சுலின் போன்ற மூலக் கூறுகள்) அளவிடப் பட்டன. முன்னோடி இன்சுலினின் மூலக்கூறு எடை இன் சுலினைவிட அதிகமாயிருப்பதால் வடிகட்டும்போது முதலாவது வடிகட்டிப் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட திரவத்தில் முன்னோடி இன் சுலின் இன்சுலினுக்கு முன்னதாகத் தோன்றியது. முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலின் தடைகாப்பு முறைகொண்டோ அல்லது அல்லது சி-பெப்டைடு தடைகாப்பு முறைகொண்டோ அளவிடலாம். இம்முறைகள் ஒற்றைச் சங்கிலி முன்னோடி இன்சுலினிலிருந்து இரட்டைச் சங்கிலி முன்னோடி இன்சுலின் இடைமத்தைப்[58] பிரித்துக் காட்டுவதில்லை. ஆகவே இவ் விடைமம் பிளாசுமாவில் இருப்பதைக் கண்டறிய பிற வழி முறைகள் தேவைப்படுகின்றன.

லாசரசும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[54] மனிதக் கணையத் திட்டுப் புற்றுநோயில் இரத்தத்தில் முன்னோடி இன்சுலினும் இதன் இடைமமுன் இருப்பதாய்க் கண்டறிந்தனர். இந்நோயில் இடைமப்பொருளுடன் இன்சுலின் அளவிடுமுறையில் வினை புரிகின்ற இதர சேர்மங்களும் சீரத்தில் காணப்பட்டன. கணையத்திட்டுப் புற்றுள்ள நோயாளியின் சீரத்தை 1.5×90 செ. மீ. செபடெக்ஸ் படுகையில் செலுத்தி வடிகட்டிப் பிரித்த போது முன்னோடி இன்சுலின் தோன்றுவதற்கு முன் முன்னோடி இன்சுலின் போன்ற பகுதி வடிகட்டப்பட்ட திரவத்தில் தோன்றியது[58]. கணையத்திட்டுக்கட்டி உடைய ஒரு நோயாளி யின் சீரத்தில் தடைகாப்பு இயக்கம் காட்டும் இன்சுலினின் மற்றொரு வகை காணப்பட்டது. இவ்வகை இன்சுலினுக்கு 'பெரிய பெரிய இன்சுலின்' (big big insulin) எனப் பெயரிட்ப்

பட்டது[56]. இதன் மூலக்கூறு எடை 1 லட்சத்துக்கும் அதிக மாயிருந்தது. இது, தடைகாப்பு வேதி முறையில், இன்சுலினை ஒத்திருந்தது. இது பன்றி இன்சுலின் மற்றும் மனித இன்சுலினை விட அதிகக் காரத் தன்மை உடையதாகவும் டிரிப்சினால் இன் சுலின் போன்ற பொருளாக மாற்றமடைவதாகவும் உள்ளது. இந்நோயாளியிடமிருந்து பல நேரங்களில் பெறப்பட்ட சீரத் தில்,இன்சுலின் தடை காப்பு இயக்கம், அதிக மூலக்கூறு எடை கொண்ட புரதத்தில் காணப்பட்டது. மற்றவர்களின் சீரத்தில் அதிக அளவு இன்சுலின் மட்டும் காணப்பட்டது. முன்னோடிஇன் சுலின் காணப்படவில்லை. ஆனால், இதன்பிறகு தொடரப்பட்ட ஆய்வுகளிலிருந்து அதிக மூலக்கூறு எடையுள்ள பொருள் இன் சுலின் புரதக் கூட்டாக இருக்கலாமெனத் தெரியவருகிறது. இக் கூட்டிற்கு அமிலத்துவத்தை உண்டாக்கி அல்லது யூரியாவுடன் அடைகாத்து இன்சுலினாகவும் புரதமாகவும் பிரிக்கமுடியும்.[57] கணையத் திட்டுக்களில் கட்டியுடைய நோயாளி ஒருவர் அடிக்கடி இரத்த சர்க்கரை மிகக் குறைந்த நிலைக்கு உள்ளா னார். இவரது சீரமும் ஆராயப்பட்டது.[58] இவருடைய சீரத்தி லிருந்து இன்சுலினும், முன்னோடி இன்சுலினும் மூலக்கூறு எடை 24,000 கொண்ட மற்றுமொரு புரதச் சிகரமும் பெறப்பட்டன. இந்தச் சிகரத்தில் உள்ள பொருளானது இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருளுடன் (Insulin antibody) வினை புரிந்தது. இப்புரதம் இன்சுலின் இயக்கத்தில் 50–100 % பெற்றிருந்தது.

**இயல்பான மனிதர்கள் மற்றும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் இரத்த ஓட்டத்தில் காணப்படும் முன்னோடி இன்சுலின் அளவுகள்:**

இயல்பான மனிதர்களில் பட்டினி நிலையில் சராசரி முன்னோடி இன்சுலினின் அளவு $0.16 \pm 0.2$ நானோகிராம்/மி.லி. ஆகும்.[59] முன்னோடி இன்சுலின் அளவிட இன்சுலினை ஏற் புடை மாதிரியாகக் கொண்ட ஆய்வுகளில் பிஎல்சி (முன்னோடி இன்சுலினை ஒத்த பொருட்கள்) செறிவானது மொத்த தடை காப்பு இயக்கங்காட்டும் இன்சுலின் அளவில் 15% (அளவெல்லை 0–22%) ஆகும். வாய்வழியாக குளுகோசு வழங் கிய பிறகு முன்னோடி இன்சுலியின் அளவு மெதுவாக உயரு

கிறது. இன்சுலினுக்குப்பிறகு உச்சநிலையை அடைகிறது. இன்சுலின் விழுக்காடு என்ற அளவினைக் கணக்கிடும் போது 15-60 நிமிடங்களில் இன்சுலின் செறிவு பட்டினி நிலை அளவை விடக் குறைகிறது. இதன்பிறகு முன்னோடி இன்சுலின் மொத்த தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் செறிவுக்குத் தன் பங்கினைப் பெரிய அளவில் வழங்குகிறது. பருமனான மனிதர்கள் பட்டினி நிலையில் அதிக அளவு இன்சுலினையும், முன்னோடி இன்சுலினையும் பெற்றுள்ளார்கள். ஆனால் முன்னோடி இன்சுலின் - இன்சுலின் விகிதம் இயல்பான மனிதர்களில் காணப்படுவதைப் போல உள்ளது.[60]

முன்னோடி இன்சுலின்-இன்சுலின் விகிதம் நீரிழிவில் மாற்றமடைந்து காணப்படலாமென்ற வாய்ப்பு பல ஆய்வாளர்களால் கருத்தில் கொள்ளப்பட்டது. ஆனால், குளுகோசு ஏற்புத்திறன் நலிவுற்ற மித நீரிழிவு நோயாளிகளில் முன்னோடி இன்சுலின் செறிவு இயல்பாக இருந்தது.[60,61] வயதான பருமனான கார்போஹைட்ரேட் ஏற்புத்திறன் குறைந்த நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பிஎல்சி செறிவு அதிகரித்து காணப்புட்டது.[62] இதற்கு மாறாக, தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் அதிசெறிவு பெற்ற மித நீரிழிவுக் குழந்தைகளிடம் முன்னோடி இன்சுலின் அளவு இயல்பான நிலையில் இருந்தது.[63] முன்னோடி இன்சுலின்-இன்சுலின் விகிதம் அதிகரித்த நிலை, பல நிலைகளில் காணப்பட்டது.[64] கடுமையான நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் பட்டினி நிலையில் குறைந்த அளவு இன்சுலின் பெற்ற நோயாளிகளிடமும் இத்தகைய நிலை காணப்பட்டது.[65] நீண்ட காலக் குண்டிக்காய் செயல் இழப்பு உடைய நோயாளிகளிடம் அடிமட்ட நிலையில் ஒட்டு மொத்தச்செறிவும் மற்றும் பிஎல்சி குறிப்பிடும்படி உயர்ந்தும் காணப்பட்டன. இவ்வளவுகள் கணையத்திட்டின் கட்டியில் காணப்படும் செறிவினைப்போல் தோன்றும்.[59] முன்னோடி இன்சுலின் சிதைவு மாற்றத்தில் குண்டிக்காய் ஈடுபடுவதால் இது போன்ற நிலை தோன்றுகிறது.[66]

அதிகரித்த முன்னோடி இன்சுலின் செறிவு நிலை கணையத் திட்டுக்களின் கட்டியினை அறிந்து கொள்வதில் உதவுகிறது.[67,68]

கணையத்திட்டுக் கட்டிகளை உடைய 17 நோயாளிகளும் மற்றும் கணையத்திட்டுப் புற்று உடைய இரண்டு நோயாளிகளும் ஆய்வு செய்யப்பட்டனர்.[67] ஒட்டு மொத்த அடிமட்ட பிஎல்சி செறிவு 0.23-17.48 நானோகிராம்/மி.லி. என்ற அளவில் காணப்பட்டது. மூன்று நோயாளிகள் மட்டுமே இயல்பான செறிவினைப் பெற்றிருந்தனர் (0.039-0.45 நானோ கிராம்/மிலி). பிஎல்சியின் விழுக்காடு 2.9 இலிருந்து 71 வரையிருந்தது (இயல்பான மதிப்புகள் 4.6-22.8%). நான்கு இன்சுலின் கட்டி நோயாளிகள் மட்டும் இயல்பான மனிதர்களின் மதிப்பீட்டளவு வரையறையில் காணப்பட்டார்கள். செர்மன் மற்றும் இவரது சக ஆய்வாளர்கள்.[68] கணையத்திட்டுச் செல்களில் கட்டி தோன்றிய 21 நோயாளிகளை ஆராய்ந்தபோது இது போன்ற முடிவுகளைப் பெற்றனர். இந்நோயாளிகளில் மூவரே இயல்பான தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் செறிவினைப் பெற்றிருந்த தனர். ஒருவர் மட்டுமே இயல்பான இன்சுலின் முன்னோடி செறிவினைக் கொண்டிருந்தார். நான்கு நோயாளிகளின் பிஎல்சி செறிவு இயல்பாக இருந்தது. இவ்விரு ஆய்வு முடிவுகளும் மற்ற ஆய்வாளர்களின் கணிப்புகளுடன் ஒத்துள்ளன.[61,69]

## முன்னோடி இன்சுலினின் வளர்சிதை மாற்றம்

இயல்பான கணையத்தின் தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலினை ஒத்தப் பொருட்களின் செறிவில் முன்னோடி இன்சுலின் 2-9% ஆக உள்ளது.[70,71] இச்செறிவானது மனிதக் கல்லீரல் சிரையின் அளவினை ஒத்துள்ளது.[72] ஆனால் வெளிச் சுற்று இரத்தத்திலிருந்து பெறப்பட்ட சீரத்தின் செறிவினை விடக் குறைவாக இருந்தது. இம்மாற்றம் இன்சுலினுடன் ஒப்பிடும்போது முன்னோடி இன்சுலியின் வளர்சிதை மாற்றம் மெதுவாக நடப்பதாய்த் தோன்றலாம். இயல்பான மனிதர்களுக்குப் பன்றி இன்சுலினும் மற்றும் முன்னோடி இன்சுலின் ஊசிமூலம் இரத்தத்தில் செலுத்தப்பட்டன. இன்சுலினுக்குச் சராசரி வளர்சிதை மாற்ற அகற்றும் வேகமானது 13.3 மி.லி/கி.கிராம்/நிமிடம் என்றும், முன்னோடி இன்சுலினுக்கு 3.1 மிலி/கி.கிராம்/நிமிடம்

எனக் கணக்கிடப்பட்டது.[73] இன்சுலினுக்கும் முன்னோடி இன்சுலினுக்கும் சராசரி அரைவாழ்வு நேரம் முறையே 4.4, 25.6 நிமிடங்களென்றும் அறியப்பட்டது. அறுவைச் சிகிச்சை மூலம் கணையத்திட்டுகளின் கட்டிகள் நீக்கப்பட்ட 3 நோயாளிகளில் உள்ளீடு முன்னோடி இன்சுலினின் அரை மறைவு நேரம் (18–25 நிமிடங்கள்) இன்சுலினைவிடத் தாமதமாக (3-4 நிமிடங்கள்) இருந்தது.[74]

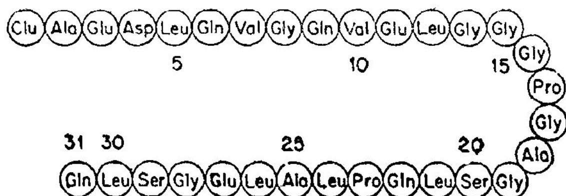
சராசரி வளர்சிதை மாற்றம் அகற்றும் வேக அளவிற்கும், அரைமறைவு நேர அளவிற்கும் உள்ள வேறுபாட்டிற்கு மாறாக முன்னோடி இன்சுலினையும், இன்சுலினையும் குண்டிக்காய் வெளியேற்றும் திறன் ஒன்றாகவே உள்ளது. இவ்வியக்கத்தில் குண்டிக்காய் இவற்றைத் திரும்பப் பிரித்தெடுத்து இரத்தத்தில் சேர்ப்பது மிகுத்தும், சிறுநீரில் இவற்றின் வெளியேற்றம் குறைந்த அளவில் நிகழ்வதாகவும் காணப்படுகிறது[66] குண்டிக்காயின் தமனி சிரையில் உள்ள முன்னோடி இன்சுலின், இன்சுலின் அளவுகளில் சராசரி வித்தியாசம் முறையே 36,40 விழுக்காடாக உள்ளது. இவ்வேறுபாடு தமனியின் அளவுகளைப் பொறுத்து அமைந்துள்ளது. (இவற்றின் செறிவு 2-இலிருந்து 25 நானோ கிராம்/மி.லி அளவு வரை உள்ளது), சிறுநீரில் வெளியேறும் அளவு 0.6% அளவினைத் தாண்டுவதில்லை. வடிகட்டப்படும் அளவில் 99 விழுக்காட்டினைக் குண்டிக்காய் திரும்ப உறிஞ்சிக் கொள்கிறது. பிரித்தெடுத்து அலம்பப்பட்ட எலியின் கல்லீரல், காளையின் கல்லீரல் முன்னோடி இன்சுலினை, இன்சுலினைவிட மெதுவாக நீக்குகிறது. இந்நிலை இன்சுலின் முன்னோடியின் உயர்ந்த செறிவிலும் குறைந்த செறிவிலும் காணப்பட்டது.[75,76]

இன்சுலினைச் சிதைக்கும் உயிர்நொதி தசைகளிலிருந்தும் கல்லீரலிலிருந்தும் பிரித்தெடுக்கப்பட்டது.[77,78] இந்நொதி முன்னோடி இன்சுலினைச் சிதைப்பதில்லை. இன்சுலினையும், முன்னோடி இன்சுலினையும் சிதைக்கும் ஒப்புத்திறன் பல்வேறு திசுக்களில் மாறுதலடைகிறது. கணையம் மற்றும் குண்டிக்காய்க் கூழ்ானது (Pancreas and Kidney homogurate) தடைகாப்பு இயக்க முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலின் சிதைப்பு வேகத்தைவிட

10% அதிவேகத்துடன் சிதைக்கிறது.[79] உடலியக்கச் சூழலில் இன்சுலின் சிதைவடையச் செய்வதற்கு இந்நொதியின் தேவை தெளிவாக அறியப்படவில்லை. செல்களில் இன்சுலின் சிதைக்கப் படும் இடம் கண்டறியும் சோதனைகள் நடத்தப்படவில்லை. இத்தகைய ஆய்வுகள் இன்றியமையாததாகும்.

## சி-பெப்டைடுகளின் அமைப்பும் பண்புகளும்

சுரக்கும் குறுமணிகளில் மாற்றமடையச் செய்யும் முறைகள் இடம் பெற்றிருப்பதால் சி-பெப்டைடுகள் இன்சுலினுடன் ஒத்த மூலக்கூறு அளவில் தேங்குகிறது.[80] இது இன்சுலினுடன் செல்வழி வெளித்தள்ளல் மூலம் வெளியேறுகிறது.[81] சி-பெப் டைடுகளின் அமினோ அமில வரிசை படம் 2-இல் காட்டப்




படம்-2 : மனித முன்னோடி இன்சுலின் சி-பெப்டைடின் அமினோ அமில வரிசை

பட்டுள்ளது.[82-85] இப்பெப்டைடுகள் இன்சுலினைவிட அதிக அளவு ஜீன் மாற்றத்தினை (Mutation) ஏற்றுக்கொள்வதாக உள்ளது. இத்தகைய கணிப்பு, முன்னோடி இன்சுலின் மூலக் கூறின் இப்பகுதி ஒரு குறிப்பிட்ட ஹார்மோன் இயக்கத்திற்குத் தேவையான இயக்க மையத்தைப் பெற்றிருக்கவில்லையென்ற வாய்ப்பினை ஆதரிக்கிறது. ஆராயப்பட்ட புரதங்களில் சி-பெப் டைடுகளைவிட பைப்ரினோ பெப்டைடுகளே (Fibrinopeptides)

அதிக அளவு ஜீன் மாற்றத்தை ஏற்றுக்கொள்வனவாக உள்ளன. இன்சுலின் குறைந்த அளவில் ஜீன் மாற்றத்தை ஏற்றுக் கொள்ளும் பண்பு, இயக்கமுள்ள புரதங்களான ஹீமோ குளோபின் அல்லது சைட்டோகுரோம் சி போன்றவற்றின் இவ் வியக்கப் பண்பினை ஒத்துள்ளது.[86] இணைக்கும் பெரிய பாலி பெப்டைடுகளின் சில பகுதிகள் இன்சுலின் முன்னோடி பாலி பெப்டைடு சங்கிலித் தொடரினை மடிப்பதற்கு வழிவகை செய்யவும், சரியான இரு சல்பைடு பிணைப்புகளை உண்டாக்கு வதற்கும் துணைபுரியும்.[87] இதுபோன்று, இது உயிர் நொதி தாக்கத்தினால் முன்னோடி இன்சுலினை இன்சுலினாக மாற்றும் இயக்கத்திற்கும் வழிகாட்டும். இணைப்பு பெப்டைடுகளில் பல அமிலப்பண்புடைய துகள்கள் எப்போதும் இணைந்து காணப் படுகின்றன. காரத்தன்மையுள்ள துகள்களால் பிளவுப்பகுதி களில் ஏற்படும் நேர்மின் அணு ஏற்றத்தினை இவைகள் சரியீடு செய்கின்றன. இதனால் முன்னோடி இன்சுலினின் சம மின் னேற்ற பிஹெய்ச் (Isoelectric PH) இன்சுலினின் சம மின்னேற்ற பிஹெய்ச்சைப் போல் உள்ளது. அதாவது பிஹெய்ச் 5.1–5.5 (10), மொழிபெயர்ப்புத்தடைகளாக உள்ள தூது ஆர் என் ஏ வரிசை அளவு அல்லது இரண்டாம் நிலை வடிவமைப்பு போன்றவைகள் முன்னோடி இன்சுலினின் சில பகுதிகளின் ஆரம்பநிலை வடிவமைப்பு உருப்பெறுவதில் பங்கு பெறலாம்.

**சீர சி–பெப்டைடுகள்:**

இன்சுலினும், சி-பெப்டைடும் முன்னோடி இன்சுலினின் ஒரே மூலக்கூறில் இருந்து உண்டாவதாலும், அனேகமாக சமச்செறிவு நிலையில் சேமிக்கப்பட்டு வெளியேற்றப்படுவதாலும், சி–பெப் டைடுகளின் சீர செறிவு சீர இன்சுலின் செறிவினை ஒத்ததாக அமைந்திருக்கவேண்டும். இத்தகைய அனுமானம் உறுதி செய்யப்பட்டுள்ளது.[88,89] சில நோய்க்கணிப்பில் சீர சி–பெப் டைடுகளின் அளவு பயனுள்ளதாக அமைந்துள்ளது. மனித சி-பெப்டைடுகளின் தடைகாப்பு அளவீடு பல காரணங்களினால் தடைப்பட்டுள்ளது. மனித சி–பெப்டைடின் மூலக்கூறு எடை (3021 டால்டன்) குறைவாக இருப்பதால் இது எதிர்ப்புப்

பொருள் ஊக்கியாக (antigen) இயங்குவதில் மந்தமாக இருக்கிறது. இதனைக் காளையின் சீர ஆல்புமின் போன்ற பெரிய புரதங்களுடன் இணைத்து முயல்களுக்கும் சீமைப் பெருச்சாளிகளுக்கும் ஊசிமூலம் செலுத்தும்போது சி-பெப்டைடு எதிர்ப்புப் பொருள் அதிகமாக உண்டாவதில்லை. இப்புரதத்தில் இரண்டாம் நிலை, மூன்றாம் நிலை அமைப்பு இல்லையாததலால் இது எதிர்ப்புப் பொருள் ஊக்கி இயக்கத்தில் வறியதாக உள்ளது.[11,90]

ஆரம்பநிலையில் மனித சி-பெப்டைடு கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவீட்டு முறை இறந்த மனிதரிடமிருந்து பெறப்பட்ட கணையத்திலிருந்து பிரித்தெடுத்த சி-பெப்டைடுகளைப் பயன்படுத்தி உருவாக்கப்பட்டது.[91] சமீபத்தில் சோதனை மூலம் உற்பத்தி செய்யப்பட்ட சி-பெட்டைடுகளைப் பயன்படுத்தி எதிர்ப்புப்பொருள் சுலபமாக தயாரிக்க முடிகிறது.[92] சி-பெப்டைடுகளை அயோடினேற்றம் செய்து அதிக அளவு குறிப்பிட்ட இயக்கம் பெறுவதற்கு இயல்பான சி-பெப்டைடுகளில் டைரசின் அல்லது ஹிஸ்டிடின் அமினோஅமிலங்கள் இல்லாமையால் ஒரு டைரசின் துகள் சேர்க்க வேண்டும். செயற்கையாக டைரசின் இணைக்கப்பட்ட சி-பெப்டைடுகளும் உற்பத்தி செய்யப்பட்டன. செயற்கை மற்றும் இயற்கை சி-பெப்டைடுகளுக்கிடையே மிகக் குறைந்த அளவு தடைகாப்பு இயக்க வேறுபாடிருப்பதால் இயற்கையான சி-பெப்டைடுகளைத் தரப்பொருளாகப் பயன்படுத்துவது விரும்பத் தக்கதாகும். சி-பெப்டைடுகளின் ஒட்டு மொத்த வடிவமைப்பு முன்னோடி இன்சுலின் மூலக்கூறில் காணப்படுவதால் முன்னோடி இன்சுலின் சி பெப்டைடு அளவீட்டில் குறுக்கு வினை புரிகிறது. இக்காரணத்தால் இம்மதிப்பீட்டு அளவைகள சி-பெப்டைடுகளின் செறிவு என்பதற்குப் பதிலாக சி-பெப்டைடுகளின் இயக்கமென்பதாகக் குறிப்பிடப்படுகிறது. தற்போதைய எதிர்ச் சீரத்தில் antisera) முன்னோடி இன்சுலின் பெப்டைடினைப் போன்று 1/3 லிருந்து 1/10 வரை எடை அடிப்படையில் கதிரியக்கத்தை இடமாற்றம் செய்கிறது. பட்டினிச் சீரத்தில் சி-பெப்டைடின் செறிவு (2 நானோகிராம்/மி.லி.) முன்னோடி

இன்சுலின் செறிவு மதிப்பில் (0.2 நானோகிராம்/மி.லி.) 10 மடங்காக இருப்பதால் அளவிடப்பட்ட சி-பெப்டைடு தடைகாப்பு இயக்கத்தில் 3%க்கும் குறைவாக முன்னோடி இன்சுலின் செறிவு அடங்கியிருக்கும். இருப்பினும், அதிக அளவில் முன்னோடி இன்சுலின் சீரத்திலிருந்தால் சி-பெப்டைடு இயக்கம், சி-பெப்டைடுகளின் உண்மைச் செறிவினைத் தெரிவிக்காது.

## சி-பெப்டைடுகளின் வளர்சிதை மாற்றம்

காளையின் சி-பெப்டைடின் வளர்சிதை மாற்றம் நீக்கும் வேகமானது (எம். சி. ஆர்) எலிகளில் 4.6 ± 0.2 மி.லி/ நிமிடம் என்ற அளவில் உள்ளது. இந்த அளவு காளை இன்சுலின் (16. 4 ± 0 4 மிலி/ நிமிடம்) மற்றும் முன்னோடி இன்சுலின் (6.7 ± 0.3 மி.லி/ நிமிடம்) அளவுகளைவிடக் குறைவாக உள்ளது.[66] 1-15 நானோகிராம்/ மி. லி. என்ற செறிவு எல்லையில் எம். சி. ஆர். பிளாசுமா செறிவினைப் பொறுத்ததாகயில்லை. சி-பெப்டைடு களை இரத்த ஓட்டத்திலிருந்து குண்டிக்காய் எம். சி. ஆர். மொத்த அளவில் 69 விழுக்காட்டை நீக்குகிறது. அதே சமயம் இன்சுலின் வளர்சிதை மாற்றத்தில் குண்டிக்காயின் பங்கு 33 விழுக்காடாகும். இத்தகைய வேறுபாட்டிற்குக் காரணம் கல்லீரல் பெருமளவில் இன்சுலின் சிதைவில் பங்கு பெறுகிறது. ஆனால் சி-பெப்டைடு சிதைவில் பங்கு பெறுவதில்லை. ஆகவே குண்டிக்காய், சி-பெப்டைடு வளர்சிதை மாற்றத்தில் பங்கு பெறும் முக்கிய உறுப்பாகும்.

சி-பெப்டைடு, இன்சுலின் மற்றும் முன்னோடி இன்சுலினுடன் கல்லீரல் இரத்த ஓட்டத்தில் முதலில் உட்செலுத்தப்படுகின்றன. பிறகு இவை புற எல்லை இரத்த ஓட்டத்தில் சேர்க்கப் படுகின்றன. புற எல்லை இரதத ஓட்டத்தின் செறிவானது பீட்டா செல்களின் சுரப்பு என்பதனை நிலைப்படுத்த, அறுவைச் சிசிச்சைக்கு முன்பு தொப்புள் சிரையின் மூலம் சிறுகுழாய் செலுத்தப்பட்ட நோயாளிகளிடமிருந்து பெறப்பட்ட கல்லீரல் இரத்தத்திலும், புற எல்லை இரத்தத்திலும் ஒரே சமயத்தில் இவற்றின் செறிவுகள் அளவிடப்பட்டன.[72]

பொதுவாக, கல்லீரல் இரத்தத்திலும் புறஎல்லை இரத்தத்திலும் சீர சி-பெப்டைடின் செறிவு, மூலக்கூறு எடை அடிப்படையில் இன்சுலினைவிட அதிகமாயிருந்தது. உச்ச நிலைச் சுரப்பு நிகழும்போது கல்லீரல் இரத்தத்தில் இன்சுலினும், சி-பெப்டைடும் அனேகமாக ஒரே மூலக்கூறு எடை அளவில் காணப்பட்டன. இன்சுலினுடன் ஒப்பு நோக்கும்போது புற எல்லை இரத்தத்தில் சி-பெப்டைடு அதிகரித்துக் காணப்படுவது சி-பெப்டைடு வளர்சிதை மாற்றம் நீக்கும் வேகம் குறைந்திருப்பதாலும் இன்சுலினைக் கல்லீரல் வேகமாகப் பிரித்தெடுப்பதாலும் நிகழலாம்.

**இரத்த ஓட்டத்தில் இயல்பான மனிதர்களிடமும் நோயாளிகளுடமும் சி-பெப்டைடின் அளவுகள்:**

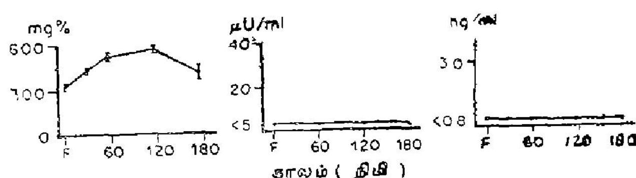
இன்சுலின் தடைகாப்பு அளவை, இயற்கையாக உற்பத்தியாகி வெளியாகும் இன்சுலினையும், இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவாளர்களுக்கு வெளி இன்சுலின் வழங்குவதால் உண்டாகும் இன்சுலின் செறிவினையும், பாகுபடுத்த முடியாததால் பீட்டா செல்களின் சுரப்பு இயக்கத்தை அறிவதற்குச் சி-பெப்டைடுகளின் அளவீடு மிகப் பயனுள்ளதாக உள்ளது. வணிக இன்சுலின் தயாரிப்புக்களில் காளை அல்லது பன்றி முன்னோடி இன்சுலின் சிறிய அளவில் கழிவுகளாகக் காணப்படுவதால் மனித சி-பெப்டைடு அளவீடு பாதிக்கப்படுவதில்லை.[92] நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்த ஓட்டத்தில் காணப்படும் இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருள், சி-பெப்டைடு கணிப்பைப் பாதிப்பதில்லை. ஆகவே சி-பெப்டைடு கணிப்பானது இந்நோயாளிகளின் உடம்பில் உண்டாகும் இன்சுலின் சுரப்பினை அளவிடும் முறையாக அமைந்துள்ளது. இவ்வாறிருப்பினும் இக்கணிப்புகள் சற்றுக்கவனத்துடன் ஏற்றுக்கொள்ளப்படவேண்டும். ஏனெனில் இரத்த ஓட்டத்தில் காணப்படும் இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருள் குறிப்பிடத்தக்க அளவு முன்னோடி இன்சுலினை இணைத்துக் கொள்வதால், முன்னோடி இன்சுலின் சி-பெப்டைடு அளவீட்டில் குறுக்கு வினை புரிகிறது.[88,98]

இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளின் இன்சுலின் செறிவினைக் காலக்கிரமங்களில் ஆய்ந்ததினால் கிடைத்த தகவல்கள், நீரிழிவு பற்றிய அறிவினை மேம்படுத்தியுள்ளன. சி-பெப்டைடு தடைகாப்பு அளவீடு, இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவாளர்களிடம் இதுபோன்ற ஆய்வுகளை அனுமதித்துள்ளது. முதிர்ச்சி நீரிழிவில், கீடோ அமில நிலைத்தாக்கம் நிகழும்போது இன்சுலினும் சி-பெப்டைடும் மிகக் குறைந்த அளவில் காணப்படுகின்றன; அல்லது இல்லாமலிருக்கின்றன. கீடோ அமிலத் தாக்கத்திலிருந்து விடுபடும்போது பீட்டா செல்களின் இயக்கம் ஓரளவு நன்னிலை பெறுகிறது. இதனை, அதிகரித்த சி-பெப்டைடு இயக்கத்திலிருந்து தெரிந்துகொள்ளலாம். நீரிழிவு நோயில் பீட்டா செல்கள் மீளாப்பழுதடைவதால் கீடோ அமில நிலை உண்டாகிறதென்று சொல்வதற்கில்லை. இயக்கக் கோளாறும் பீட்டா செல்களின் அழிவும் இக்குறிகுணத்தின் காரணிகளாக இருக்கலாமென்பதை இவ்வாய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன. இளமை நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இதுபோன்ற காலங்களில் பீட்டா செல்களின் சுரப்பு இருப்பதில்லையென்பது உறுதி செய்யப்பட்டது.[98] இந்நிலைகளைப் படம் 3

நல மனிதர்கள்




இளமை நீரிழிவு மனிதர்கள்




படம்-3 : இரத்த ஓட்டத்தில் தடைகாப்பு இன்சுலின் மற்றும் சி-பெப்டைடின் அளவுகள்.

இலிருந்து தெரிந்து கொள்ளலாம். இந்நிலையில் முன்னேற்றம் ஏற்படும்போது (தேனிலவுக் காலம் அல்லது பளிச்சிடும் விளைவு), சி-பெப்டைடு சுரப்பு வெவ்வேறு அளவுகளில் தோன்றுகிறது. திரும்பவும் இந்நோயாளிகளின் நோய் அதிகரிக்கும்போது, சி-பெப்டைடு இயக்கம் அளவு குறைகிறது. சீர சி-பெப்டைடினை அளவிட வழிமுறைகள் கண்டுபிடிக்கப் பட்டதால் இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருள் தோன்றியுள்ள இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், பீட்டா செல்களின் சுரப்பு இயக்கத்திறனை அளவிட வாய்ப்பு ஏற்பட்டுள்ளது. முக்கியச் சோதனைக் கணிப்பானது, பீட்டா செல்களின் இயக்கத் திறனை அளவிடும்போது வெளி இன்சுலின் வழங்குவதை நிறுத்த வேண்டியதில்லை. ஏனெனில் சி-பெப்டைடு அளவுகள் முக்கியமாக உடலின் இன்சுலின் சுரக்கும் தன்மையினைத் தெரிவிக்கின்றன. மேலும், பீட்டா செல்கள் சுரக்கும் இயக்கத்தில் இன்சுலின் வழங்குவதால் ஏற்படும் விளைவுகளையும் வெளி இன்சுலின் தேவையினை மாற்றுவதில் உட்சுரப்பின் பங்கினையும் நிர்ணயிக்கமுடியும்.

சில முதிர்ச்சி நீரிழிவிலும்[88], இளமை நீரிழிவிலும்[77], எஞ்சியுள்ள பீட்டா செல்களின் சுரப்பு இயக்கமிருப்பதாக அறியப் பட்டது. இந்நோயாளிகளின் சி-பெப்டைடு இயக்கமானது, சி-பெப் டைடு, முன்னோடி இன்சுலின் ஆக இரண்டின் அளவுகளைக் கொண்டது. முன்னோடி இன்சுலினான்து இரத்தத்தில் உள்ள இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருளுடன் இணைவதால் அடிமட்ட நிலையில் (basal state) முன்னோடி இன்சுலின் செறிவு அதிகமாக உள்ளது. குளுகோசு வழங்கப்பட்ட சில நோயாளி களிடம் சி-பெப்டைடும், முன்னோடி இன்சுலினும் அதிகரித் தன. இது பீட்டா செல்களின் சர்க்கரை குறிக்கு எதிர் இயக்கம் காட்டுகிறதென்பதைத் தெரிவிக்கிறது. எதிர் மாறாக, 5 ஆண்டுகளுக்கு மேல் இன்சுலின் பெற்ற கீடோ அமில நிலைக்கு உள்ளாகும் இளமை நீரிழிவுக்காரர்களின் சி-பெப் டைடின் இயக்கம், அடிமட்ட நிலையிலும், தூண்டப்பட்ட பிறகு உள்ள நிலையிலும் அளவேயில்லை. இருந்தாலும்

இவ்வியக்கம் இளமை நீரிழிவு தோன்றி ஓராண்டுக் காலத்திற்குள் பல நோயாளிகளிடம் காணப்படுகிறது.[94]

இக்கணிப்பு, பீட்டா செல் சுரக்கும் தன்மை இழப்பு, இளமை நீரிழிவில் உடன் தோன்றுவதில்லையென்றும், நீரிழிவு நோய் வெளிப்படையாகத் தோன்றிய பிறகு பல ஆண்டுகள் சுரப்பு தொடர்ந்து நடைபெறுகிறதென்றும் தெரிவிக்கின்றது.

சி-பெப்டைடு அளவீடு உறுதியான, மற்றும் உறுதியற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் ஒப்பு நோக்கு ஆய்வுக்கு வழிவகை செய்தது. பகல் பிளாசுமா, சிறுநீர் சர்க்கரை மாறுதல் அடிப்படையில், உறுதியான நீரிழிவு என்று வரையறுக்கப்பட்ட இன்சுலின் தேவையுள்ள முதிர்ச்சி நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் அடிமட்ட நிலையிலும் குளுகோசு அல்லது ஆர்ஜினின்[95] வழங்குவதால் உண்டாகும் தூண்டப்பட்ட நிலையிலும், சி-பெப்டைடு இயக்க அளவு அதிகமாகவே இருந்தது. இது உறுதியற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளின் செறிவை விட அதிகமாகயிருந்தது. உறுதியற்ற நீரிழிவுக் குழுவில், சி-பெப்டைடு இயக்க அளவு, அளவீட்டுத் துல்லியக் குறைவு எல்லையில் இருந்தது. குளுகோசு அல்லது ஆர்ஜினின் போன்றவற்றிற்கு எதிர் இயக்கமில்லை.

சீர இன்சுலின் அளவினை அளவீடு செய்து, இரத்தச் சர்க்கரை குறையும் நோய்கள் பற்றி கணிப்பு செய்ய முடிந்தது. எனினும் இன்சுலின் வழங்கப்பட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் ஏற்படும் சர்க்கரை குறையும் தன்மையினைக் கணிப்பதில் தொல்லை உள்ளது. ஏனெனில் இரத்தத்திலுள்ள இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருட்கள் இந் நோயாளிகளின் இன்சுலின் அளவீட்டில் குறுக்கிடுகின்றன. இத்தகைய நோயாளிகளிடம் இன்சுலினுக்குப் பதிலாக சி-பெப்டைடு அளவினை அளவிட்டு உள்ளீடு இன்சுலின் மிகுநிலையினை (Endogenous hyperinsulinism) தெரிந்து கொள்ளலாம். பீட்டா செல் கட்டிகள், அன்னிய செல்கள், பீட்டா செல்களாக மாறும் நிலை (Nesidioblastosis) நீரிழிவு நோயில் அரிதாக இருப்பினும் இவற்றை மற்றைய காரணங்களினால் தன்னிச்சையாக ஏற்படும் பட்டினி

இரத்தச் சர்க்கரை குறைவிலிருந்து இம்முறை கொண்டு பாகு படுத்த முடியும். மற்றைய காரணங்களினால் ஏற்படும் சர்க்கரைக் குறைவு நிலை மெசன்கைமல் கட்டிகள், கல்லீரல் அல்லது குண்டிக்காய்ச் செயலிழப்பு போன்றவற்றால் ஏற்படும். இதுபோன்று இன்சுலின் அல்லாத பிற பொருளினால் ஏற் படும் சர்க்கரைக் குறைவு (ஆல்கஹால் சர்க்கரைக் குறைவு) இதில் அடங்கும். நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் இயல்பான நீரிழிவற்ற மனிதர்களிடமும் உள்ளீடு இன்சுலின் சுரப்பினைக் கள்ளத்தனமாகச் செலுத்தப்பட்ட இன்சுலினிலிருந்து பிரித்தறி வதில் இடர்ப்பாடுகள் உள்ளன. சர்க்கரை குறைந்தநிலையில் இருக்கும் நோயாளிகளின் இவ்விருவகை இன்சுலினையும் சீரத் தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் (ஐஆர்ஐ) மற்றம் சி-பெப்டைடு இயக்க அளவுகளை மதிப்பீடு செய்து பகுத்தறியலாம். ஏனெ னில் உடலினுள் சுரக்கும் இன்சுலின், சி-பெப்டைடுடன் வெளி யிடப்படுகின்றது. ஆனால் வெளி இன்சுலின், உள்ளீடு சுரப் பினைக் குறைத்து, சீர சி-பெப்டைடு செறிவினையும் குறைக் கும். ஆகவே கணைய இன்சுலின் மிகு நிலையில் ஐஆர்ஐ மற்றும் சிபிஆர் செறிவுகள் மிகுத்துக் காணப்படும். ஆனால், வெளி இன்சுலினைச் செலுத்தும் போது சீர் ஐஆர்ஐ மிகுந்தும் சிபிஆர் குறைந்தும் தோன்றும். இவ்வாய்வுக் கணிப்பானது, கள்ளத்தனமாக, தானாக இன்சுலின் அதிக அளவு செலுத்திக் கொள்ளும் நபர்களைக் கண்டறிவதில் உறுதுணைபுரிகின்றது.

## REFERENCES

1. Steiner, D.F., Oyer, P.E: Proc. Nat. Acad. Sci, (Wash) *57*: 473-480 (1967).

2. Steiner, D.F., Cunningham, D., Spigelman, L., Science *157*: 697-700 (1967).

3. Orci, L., Lambert, A.F., Kanazawa, Y., Amherdt, M., Roullier, C.H., Rendd, A.E.: J. cell. Biol. 50: 565-582 (1971).

4. Tanese, T,, Lazarus, N.R., Devium, S., Recant, L.: J. Clin. Invest. *49*: 1394-1404 (1970).

5. Grant, P.T., Reid, K.B.M.: Biochem. J. *110*: 281-288 (1968)

6. Yamaji, K., Tada, K., Trakatellis, A.C.: J. biol. chem. 247: 4080-4088 (1972).

7. Chance, R.E., Ellis, R.M., Bromer, W.W.: Science *161*: 165-167 (1968).

8. Steiner D.F., Peterson, J.D., Tager, H.S., Emdin, S.O., Ostberg, Y., Falkmer, S. Proc. of Eighth Cong. of the Interntl, Diabeter Fed., *312*: 119 (1973)

9. Chance, R.E., Elis,R.M., Bromer. W.W; Science *161*: 165 (1968).

10. Steiner, D.F., Kemmler, W., Clark, J. L., Oyer, P.E. and Rubenstein, A.H.; Hand book of Physiology, Endocrinology I, P. 175 (1972).

11. Frank. B.H. and Veros, A.J.; Biochem, Biophys. Res. Comm., *32*: 155 (1968).

12. Steiner, D.F., Clark, J.L., Ndan, C., Rubenstein, A.H., Margoliash, E., Aten, B. and Oyer, P.E. Rec. Prog. Hom. Res., *25:* 207, (1969).

13. Rubenstein, A.H., Steiner, D.F., Cho, S., Lawrence, A.M. and Kirsteins, L., Diabetes *18:* 598 (1969).

14. Rubenstein, A.H., Mako, M., Wel bourne, W.P., Melani, F. and Steiner, D.F.: Diabetes, 19: 546 (1970)

15. Gliemann, J. and Sovensen, H.H.: Diabetologia, *5:* 499 (1970).

16. Narahara, H.T. Insulin Action, P. 63 (1972).

17. Lazarus. N.R., Panhers, J.E., Tanese, T., Michaels, L., Gutman, R. and Recant, L. J. Clin, Inv., *49:* 487 (1970).

18. Frank, B.H. and Veros, A.J. Biochem. Biophys. Res. Comm. *38*: 284 (1970).

19. Steiner, D.F. Nature, *243:* 528 (1973).

20. Low, B.W., Fullerton. W.W. and Rosen, L.S; Nature, *248*: 339 (1974).

21. Chance, R.E., Buenos Aires. Excerpta Med. *119:* 292-305 (1971).

22. Puls, W., Kroneberg, G.: Diabetologia, 5: 325-330 (1969).

23. Stoll, R.W., Touber, J.L., Winterscheid, L.C., Ensinck J.W., Williams, R.M.: Endocrinology, *88:* 714-717 (1971).

24. Galloway, J.A., Root, M.A., Chance, R.E., Rathmacher R.P. Challoner, D.R., Shaw, W.N.: Diabetes, *18*:S.1. 341 (1969).

25. Willms, B., Appels, A., söling, H., Creutzfeldt, W.: Horm. Metab. Res. *1*, 199-200 (1969).

26. Penhos, J.C., Voyles, N., Lazarus, N.R., Tanese, T., Gutman, R.A.: Horm. Metab. Res.*2*: 43-44 (1970).

27. Rees, K.O., Ma dison, L.L.; Diabetes, *18*: S.1. 341 (1969).

28. Rudorff, K.H., Albrecht, G., Staib, W.; Horm. Metab. Res, *2*: 49-50 (1970 a).

29. Rudorff, K.H., Albrecht, G., Staib, W.; Hoppe - Seybers Z. Physiol. Chem. *351*: 975-982 (1970 b).

30. Fineberg, S.E., Merimee, T.J.: Science, *167*; 998-999 (1970).

31. Kitabchi, A.E.: J.Clin. Invest. 49: 979-987 (1970).

32. Kitabchi, A.E., Duckworth, W.C., Brush, J.S.: J.Clin. invest. *50*: 1792-1799 (1971).

33. Kitabchi, A.E., Duckworth, W.C., Benson, B. Diabetes *21*: 935-938 (1972 a).

34. Kitabchi, A.E., Duckworth, W.C., Stentz, F.B.Yu, S.: CRC Critical Reviews in Biochemistry', 59 94 (1972 b).

35. Kitabchi, A.E., Stentz, F.B.: Diabetes, *21*: 1091-1101 (1972)

36. Challoner, D.R., Yu, P.: Diabetes 19, 289-295 (1970).

37. Faulhaber, J.D., Muller, E., Ditochunect, H: Israel J. med. Sci. *8*, 754-755 (1972).

38. Lavis, V.R., Enscinck. J.W. Williams, R.H.: Endocrinology, *87*: 135-142 (1970).

39. Gliemann, J., Sovensen, H.H.: Diabetologia, *6*: 499-504 (1970).

40. Lazarus, N.R., Penhos, J.C., Tanese, T., Michaels, L, Gutman, R.A., Recant, L.: J.Clin, Invest. 49: 487-496.

41. Cuatrecasas, P.: J.biol. Chem. *246*: 7265-7274 (1971)

42. Cuatrecasas, P.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash). 69: 318-322 (1972).

43. Freychet, P., Roth, J. Neville, D.M.: Proc. nat, Acad. Sci. (Wash) *68*: 1833-1837 (1971).

44. Gavin, J.R., Roth, J., Jem, P., Freychet, P.: Proc. nat. Acad. Sci. (Wash) *69*: 741-751 (1972).

45. Roth, J., Gorden, P., Pastan, I. Proc. Natt. Acad Sci. US. *61*: 138 (1968)

46. Rubenstein, A.H., Cho.S. and Steiner, D.F. Lancet, *i*, 697 (1968).

47. Kitabchi, A.E., Duckworth, W.C., Brush, J.S. and Heinemenn, M.: J.Clin. Invest., *50*: 1792 (1971).

48. Cresto, J.C., Lavine, R.L., Fink, G. and Recant L. Diabetes, *23*: 505 (1974).

49. Starr, J.I., Juhn, D.D., Rubenstein, A.H. and Kitabchi, A.E. J.Lab. Clin. Med. (Inpress). (1975).

50. Steiner, D.F., Hallund, O., Rubenstein, A.H., Cho. S., Bayliss. C.: Diabetes, *17*: 725 (1968).

51. Lazarus, N.R., Gutman, R.A., Panhos, J.C., Recant, L.: Diabetologia, *8*: 131 (1972).

52. Garden, P., Freychet, P. and Naken, H. J. Clin. Endocrinol. *33*: 983 (1971).

53. Yallow, R.S. Berson, S.A.: Metabolism, *22*: 703 (1973).

54. Sramkova, J. Pav, J., Engel berth, O,: Diabetes, *24*: 214 (1975).

55. Nunes-Correa, J. Lowy, C., Sonksen, P. Lancet, i, 837 (1974).

56. Mako, M.E., Block, M., Starr, J., Nielsen, D. Friedman, E., Rubenstein, A.H. Clin, Res., *21*; 631 (1973),

57. Melani, F., Rubenstein, A.H. Steiner, D.F. J.Clin. Invest. *49*: 497 (1970).

58. Garden, P., Sherman, B., Roth, J., J. Clin, Invest, *50*: 2113 (1971).

59. Duckworth, W.C., Kitabchi, A.E. Heinemann, M. Amer, J. Med., *53*: 418 (1972).

60. Rosenbloom, A., Starr, J.L., Jubrn, D., Rubenstein, A.H., Diabetes (Submitted for publication (1975).

61. Gorden, P., Sherman, B.M. Simopoulos, A.P. J. Clin. Endocrinol. *34*: 235 (1972).

62. Gorden, P., Hendricks, C. ., Roth, J.: Diabetologia, 10: 469 (1974).

63. Katz, A.I., Rubenstein, A.H.: J. Clin, Invest, *52*: 1113 (1973).

64. Rubenstein, A.H., Mako, M.E., Starr, J.I, Juhn, D.J., Harwitz, D.L. Diabetes Fed., P.736 (1974).

65. Sherman, B.M., Pek. S., Fajans, S.S. Floyd, J.C., Conn, J.W. J, Clin. Endocrinol., *35:* 271 (1972).

66. Gutman, R.A , Lazarus, N.R., Penh, J.C., Fajans, S.S., Recant, L. New. Engl. J. Med. *284*: 1003 (1971).

67. Rastogi G.K , Lctarte, J., Fraser, T.R. Lancet i,7 (1970).

68. Sando, H., Borg, J., Steinner, D.F. J. Clin. Invest. *51*, 1476 (1972).

69. Harwitz, D.L., Starr, J.I., Mako, M.E., Blackard, W.G., Rubenstein, A.H., J. Clin. Invest, *55*, 1278 (1975).

70. Sonsken, P.H., Tomkins, C.V., Srivastava, M.C., Nabarro, J.D.: Clin. Sci. Mol. Med., *45*: 633 (1973).

71. Starr, J.I., Ruberstein, A.H., J. Clin. Endocrinol, Metab., *38* 305 (1974).

72. Ruberstein, A.H., Pottenger, L.A.M., Getz, G.S., Steiner, D.F. J. Clin. Invest, *52:* 512 (1972).

73. Stoll, R. W., Touber, J.L., Menaham, L.H., Williams, R.H: Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., *3*: 894 (1970).

74. Brush, J.S.: Diabetes, *20:* 151 (1971).

75. Burghen, G.A., Kitabchi, A.E., Brush, J.S.: Endocrinology, *91*: 633 (1972)

76. Kitabchi, A.E., Stentz, F.B., Diabetes, *21:* 1691 (1972).

77. Steiner, D.F., Cho, S., Oyer, P.E., Terris, S., Peterson, F.D., Rubenstein, A.H. J. Biol. Chem., *246*: 1365 (1971).

78. Ruberstein, A.H., Clark, J.L., Melane, F., Steiner, D.F., Nature, *224*: 697 (1969).

79. Markussen, J., Sundby, F, Eur. J. Biochem., *25*: 153 (1972).

80. Tager, H.S., Steiner, D.F.: J.Biol. Chem., *247*: 7936 (1972).

81. Dayhoff, M O. (ed.).

Atlas of Protein sequence and structure, Vol. *5* (1973).

82. Peterson, J.D., Nehrlich, S., Oyer, P.E., Steiner, D.E.: J. Biol. Chem., *247*: 4866 (1972).

83. Dayhoff, M.O. (ed).

Atlas of Protein sequence and structure Vol. *5*: (1972).

84. Steiner, D.F, Clark, J.L. Proc. Natl. Acad. Sci., US. *60*: 622 (1968).

85. Block, D.B., Mako D.E, Steiner, D.F. Rubenotein. A H. Diabetes, *21*: 1013 (1972).

86. Horwitz, D. L., Starr, J. I., Rubenotein, A. H., Steiner, D.F., Diabetes, *22*: 298 (1973).

87. Markursen, J.: Int. J. Protein Research, *3*, 201 (1971).

88. Melani, F., Rubenotein, A.H., Oyer, P.E., Steiner, D.F.: Proc. Natl. Acad. Sci. Us. *67*: 148 (1970).

89. Yanaihara, N., Hashimoto, T.. Yanaihara, C., Sakura. N.: Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), *18*: 417 (1970).

90. Block, M B., Mako. M.E.,. Steiner, D.F. Rubenstein, A.H.: J. Clin. Endocrinol. Metab., *35*: 402 (1972).

91. Blook, M.B., Rosenfeld, R., Mako, M.E., Steer, D.F. Rubenstein, A.H., New Engl'. J. Med., *288*: 1148 (1973).

92. Hortwitz, D.L. Reynold, C., Molnar, G.D., Rubenstein, A.H., Taylor, W.F., Clin. Res. *22*: 471 A (1974).

# 5. இன்சுலின் இயக்கங்கள்

இன்சுலினின் முக்கிய இயக்கமானது பால் கொடுக்கும் பிராணிகளில் கார்போஹைடிரேட், அமினோ அமிலம், கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றங்களைச் சீர்படுத்துவதாக அமைந்துள்ளது. இன்சுலின் வளர்ச்சி ஹார்மோனாகக் கருதப்படுகிறது. இது கிளைகோஜன், புரதம், கொழுப்பு, முதலியவற்றின் உற்பத்தியினை ஊக்குவிக்கிறது. இவற்றின் சிதைவினையும் தடுக்கிறது. இன்சுலின், முக்கியமாகக் கல்லீரல், இயங்கு தசை, கொழுப்பு போன்ற திசுக்களில் விளைவுகளை உண்டுபண்ணுகிறது. இது அடைக்காக்கப்பட்ட பலவகையான செல்களின் வளர்ச்சியினையும் பெருக்கத்தையும் உண்டுபண்ணுகிறது. முதிர்ச்சியுறா விலங்கிற்கும் மற்றும் மனிதருக்கும் வளர்ச்சிக்கு இன்றியமையாத பொருளாக உள்ளது. மேலும் இன்சுலின் செல்களின் பல வகையான இயக்கங்களை மட்டுப்படுத்துகிறது.

### இன்சுலின் பற்றாக்குறை

நீரிழிவு நிலையில் வளர்சிதை மாற்றத்தில் ஏற்படும் கோளாறினால் இரத்தத்தில் அதிசர்க்கரை, அதிகக் கொழுப்பு, கீடோன் பொருட்கள் போன்றவை தோன்றியும், சிறுநீரில் நைட்ரஜன் கழிவுப்பொருட்கள் மிகுந்தும் உள்ளன. இன்சுலின் பற்றாக்குறை கடுமையாகயிருப்பின், நீரிழிவு கீடோ அமில நிலை உண்டாகலாம். வெவ்வேறு திசுக்களில் இன்சுலின் குளுக்ககான், போன்றவற்றின் விளைவுகளின் அடிப்படையில் நீரிழிவு நோயில் நிகழும் வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறுகள் படம் 1-இல் விளக்கப்பட்டுள்ளது.

### இரத்த அதிசர்க்கரை நிலை

இன்சுலின் பற்றாக்குறை மற்றும் குளுக்ககான் அதிகரிப்பினால் ஏற்படும் இரத்த அதிசர்க்கரை நிலை (Hyper-glycemia)

உடலில் குளுகோசு குறைவாகப் பயன் படுத்தப்படுவதாலும் மற்றும் இது அதிக அளவில் உற்பத்தியாவதாலும் உண்டாகிறது. இன்சுலின் இல்லாதபோது குறிப்பிடத்தக்க அளவு சில

——— இன்சுலின் இயல்பு அளவில் - - - - - இன்சுலின் பற்றாக் குறைவில்

படம்-1 : இன்சுலின் பற்றாக் குறைவினால் ஏற்படும் குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றம்.

செல்களின் சவ்வுகளின் குறுக்கே நிகழும் குளுகோசு போக்கு வரத்தின் வீழ்ச்சி ஏற்படுகிறது. 1939-இல் லுன்ட்ஸ்கார்ட்[1] என்பவர் குளுகோசு போக்குவரத்தை இன்சுலின் அதிகரிக்கிற தென்று குறிப்பிட்டார். லெவினும் அவரது சக ஆய்வாளர் களும்[2] குண்டிக்காய் மற்றும் குடல் நீக்கப்பட்ட நாய்களில் இன்சுலின் வளர்சிதை மாற்றமடையாத கேலக்டோசு சர்க்கரைப் பங்கீட்டின் கொள் அளவினை உயர்த்தியது எனக் கண்டறிந் தார்கள் செல் சவ்வுகளின் குறுக்கே நிகழும் குளுகோசு போன்ற 6-கார்பன் சர்க்கரைகளின் போக்குவரத்தினை இன்சுலின் விரைவுபடுத்தியது. படிகள் இயங்கு தசை[1] இ.த[1] கொழுப்புத்திசு[1] (கொ.1) (படம். 1) செல் உள்அறையிலிருந்து குளுகோசினை அனேகமாக ஊடுநுவ இடந்தராத பிளாசுமா சவ்வுகளினால் தனிப்படுத்தியிருப்பது நீரிழிவு நிலையில் குளுகோசு குறைவாகப் பயன்படுத்துவதை விளக்குவதாக உள்ளது. மேலும் இன்சுலின் குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்தின் முதற்படியான குளுகோசின் பாஸ்பேட் ஏற்றத்தினைப் பாதிக்கிறதென்பதும் மேலே கூறப்பட்ட நிலையினை விளக்கும். ஆனால், இதன்பிறகு பிரித்தெடுக்கப்பட்ட எலிகளின் இடை யீட்டுச் சவ்வுத்திரை (Rat's diaphragm) யில் குளுகோசின் பாஸ்பேட் ஏற்றத் தொடர்பின்றி குளுகோசுப் போக்குவரத்தினை இன்சுலின் அதிகரித்தது.[2] எலும்புக்கூட்டைச் சார்ந்த தசைச் செல்களில் இன்சுலினிருந்தாலும், இல்லாவிட்டாலும், இயல் பாகவே குளுகோசின் செறிவு அறவே இல்லை. குளுகோசானது செல்லினுள் புகுந்ததும் உடனடியாக பாஸ்பேட் ஏற்றமடை கிறது (படிகள் கல்லீரல்[3] க[-] இ த[2] கொ[2] (படம் 1). மேலும் குறைந்த வெப்பநிலையில் குளுகோசு பாஸ்பேட் ஏற்றமடையும் இயக்கம் குறைந்தாலும் குளுகோசுக் கலவை நீர்மக் கூறிலிருந்து (incubation medium) செல்களுக்கு இடப்பெயர்ச்சியாவதை இன்சுலின் அதிகரிக்கிறது இவ்வாறே குளுகோசு கொழுப்பு செல்களுக்குள் செல்வதையும் இனசுலின் அதிகரிக்கிறது. கொழுப்பு செல்களில் குளுகோசானது கொழுப்பாகவோ அல்லது கிளைகோசனாகவோ மாற்றமடைகிறது அல்லது கார்பன் டை ஆக்ஸைடாக ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகிறது.

ஆகவே, குளுகோசு சரிவரப் பயன்படாத நிலை, செல்களுக்குள் குளுகோசு புகும் வேகம் குறைவதால் ஏற்படுகிறதென்பது வெளிப்படையாகத் தெரியவருகிறது. நீரிழிவு நோயில் வளர்சிதை மாற்ற இயந்திரத்திற்குள், குளுகோசு உட்புகும் திறன் இழக்கப்படுவதால் குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றத்தால் கார்பன் டை ஆக்ஸைடாக மாற்றமடைவதும், கிளைகோஜன், கொழுப்பு போன்றனவாக மாற்றமடைவதும் குறைகின்றன. ஆனால், உடற்பயிற்சி செய்யும்போது இன்சுலின் இல்லாத நிலையிலும் குளுகோசானது இயங்கு தசைச்செல்களில் உட்புகுகிறது. நீரிழிவு நோயாளிகள் கடுமையான உடற்பயிற்சி செய்யும்போது இரத்தச்சர்க்கரை குறைந்த நிலையைப் பெறுகின்றனர். ஆகவே, வெளி இன்சுலின் அளவினையும் மற்றும் ஊசி போடப்படும் இடத்தினையும் மாறுதல் செய்ய வேண்டும். இத்தகைய எதிர் இயக்கம் ஊசி செலுத்தப்பட்ட இருக்கையிலிருந்து இணைந்த இன்சுலின் வெளியாவதாலும் அல்லது இயங்குதசையிலிருந்து அல்லது இதன் இரத்த நாளத்திலிருந்து வெளியாவதாலும் ஏற்படலாம்.[4,5]

எல்லா வகையான செல்-சவ்வுகளிலும் குளுகோசு உட்செல்லும் வேகத்தினை இன்சுலின் பாதிப்படையச் செய்வதில்லை. இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் குளுகோசு கல்லீரல் செல்லினுள் புகுவது (படி க-1) குறிப்பிடும்படியாகக் குறைவதில்லை ஆகவே, கல்லீரல் செல்களில் வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறுகள் இதனால் தோன்றுவதில்லை நீரிழிவில் மூளைக்குள் குளுகோசு செல்லும் வேகம் பாதிக்கப்படுவதில்லை. கீடோஅமில நிலை ஏற்படாத வரை நரம்புகளின் இயக்கங்கள் நீரிழிவில் பாதிப்படைவதில்லை. இருப்பினும் ஹைப்போதலாமசிலுள்ள சில உட்கருக்கள் இன்சுலினுக்குக் கூருணர்வு பெற்றவையாக உள்ளன.[6] மூளையும் இந்த ஹார்மோனைப் பெற்றிருக்கலாம்.[7] சிவப்பணுக்கள், வெள்ளணுக்கள் மற்றும் குண்டிக்காய் அகணியின் செல்கள், இன்சுலின் சார்பின்றி தேவைக்கேற்ப குளுகோசினைப் பெற்றுக்கொள்கின்றன. எதிர்பார்த்தவாறு, இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் ஆக்ஸிஜனேற்ற

மடையும் வேகம் குறைகிறது. ஆனால் இன்சுலின் பற்றாக் குறையில் ஆக்ஸிஜனேற்ற வேகம் பூச்சியமாகக் குறைவ தில்லை. இயல்பான மனிதர்கள் மற்றும் நீரிழிவு நோயாளி களில் கதிரியக்க குளுகோசு, கார்பன்-டை ஆக்ஸைடாக மாறும் திறனை ஒப்பிடப்பட்ட சோதனைகள் இக்கருத்தினைத் தெளிவுபடுத்தியுள்ளன. ஆக்ஸிஜனேற்றக்குறைவு குறிப்பிடும் படி நீரிழிவில் தோன்றுகிறது. அளவு சார்ந்த அடிப்படையில் இது மிகப் பெரிய மாற்றமில்லை.

இன்சுலின் இல்லாத நிலையில், குளுகோசினைக் கிளை கோசனாக மாற்றமடையச் செய்யும் உயிர்நொதிகளின் தொகுப்பின் இயக்கமானது குறைந்துவிடுகிறது இன்சுலினை எலிகளின் இடையீட்டுச் சவ்வுத்திரைக்குச் சேர்க்கும்போது அல்லது நாய்களுக்கு இன்சுலினை ஊசிமூலம் செலுத்தும்போது குளுகோசினைக் கிளைகோசனாக மாற்றமடையச் செய்யும் உயிர்நொதியான கிளைகோசன் சின்தேஸ் இயக்கம் எலும்புக் கூட்டைச் சார்ந்த தசைகளில் அதிகரிக்கிறது (படி இ. த -3, கல்லீரல் (க-3) கொழுப்புத்திசு (கொ-3) படம் 1 (8) ).

இன்சுலின் இல்லாத நிலையில் புரதமானது இயல்பற்ற அதிவேகத்தில் குளுகோசாக மாற்றமடைகிறது. இன்சுலின் பற்றாக்குறையில், சிறுநீரில் வெளியேறும் குளுகோசின் அளவு உட்கொள்ளப்படும் குளுகோசு அளவினைவிட மிகுந்துள்ளது. கொழுப்பினை ஒட்டு மொத்தமாகக் குளுகோசாக மாற்ற மடையச் செய்வது முடியாதென்பதால், இன்சுலின் குறைவில் தோன்றும் மிகுத்த குளுகோசு, கொழுப்பிலிருந்து கிடைக்க வாய்ப்பில்லை. மேலும் இன்சுலின் பற்றாக்குறை அல்லது குளுக்ககான் மிகுத்த நிலை ஏற்படும்போது, அமினோ அமிலங் கள் மிக அதிகரித்த வேகத்தில் குளுகோசாக மாற்றம் செய்யப்படுகின்றன. இத்தகைய மாற்றமானது கல்லீரலில் நடக்கிறது (படிகள் க (4) க-(5) படம் - 1) புரதங்களும் அமினோ அமிலங்களும் வெளிப்புறத் திசுக்களில் இருந்து இழுத்து வரப்படுகின்றன. உதாரணமாக இயங்குதசையில் கிளைச் சங்கிலி கொண்ட அமினோ அமிலங்கள் பைருவேட்டாக

ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகின்றன. இது அமினமேற்றமடைந்து அலனினாக மாற்றம் பெறுகிறது. பிறகு அலனின் இரத்தத்தில் செலுத்தப்படுகிறது. இது கல்லீரலினால் திரும்பவும் பைரு வேட்டாகவும், குளுகோசாகவும் மாற்றப்படுகிறது. அலனின் மட்டுமில்லாது இயங்கு தசைகளினால் அதிக அளவு குளுடமின் என்ற அமினோ அமிலமும் இரத்தத்தினுள் செலுத்தப்படு கின்றது. படம் 1-ல் இயங்குதசையில் ஒட்டு மொத்த அமினோ அமில இழப்புக் காட்டப்பட்டுள்ளது (படி இ த.6). இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் இவ்வாறு கொண்டு வரப்பட்ட அமினோ அமிலங்கள், கல்லீரலில் குளுகோசாகவும் (படிகள் க-(4) க-(5) ) யூரியா உப்பாகவும் மாற்றம் பெறுகின்றன.

**இரத்தத்தில் கொழுப்பு அதிகரித்த நிலை, கீடோன் பொருட்கள் செறிவு மற்றும் அமில நிலை**

நீரிழிவு நோயாளிகளில் கொழுப்பு அமிலங்கள் இயல்பற்ற மிக அதிகரித்த நிலையில் வெளிப்புறக் கொழுப்புக் கிடங்கு களிலிருந்து பெயர்த்தெடுக்கப்படுகின்றன. (படி கொ-7). கொழுப்பு அமிலங்கள் இடப்பெயர்ச்சியில் தொடர்புடைய ஹார் மோன்களுக்குக் கூருணர்வுடைய லைபேஸ் உயிர் நொதியினை இன்சுலின் தடைசெய்கிறது. ஆனால் குளுக்ககான், வளர்ச்சி ஹார்மோன், குளுகோகார்டிகாய்டுகள், தைராய்டு ஹார்மோன், கேடிகாலமின்கள் போன்றவை கொழுப்புகள், கொழுப்பு அமிலங்களாக மாற்றம் பெறுவதை அதிகரிக்கின்றன. நீரிழிவில் கொழுப்பு அதிகரித்த நிலை இந்த ஹார்மோன்கள் தடையின்றி கொழுப்புக் கிடங்குகளைத் தாக்குவதால் ஏற்படலாம்: கொழுப்புகளைக் கொழுப்பு அமிலங்களாக மாற்றும் வினை யினைத் தடை செய்வதும், புதிய குளுகோசு உற்பத்தியினைத் தடை செய்வதும் இன்சுலின் முக்கிய இயக்கங்களாகும்.

நீரிழிவு நோயாளிகளில் அல்லது பட்டினி மனிதர்களில் கீடோன் பொருட்கள் உற்பத்தியிடம் கல்லீரலாகும் (படி க-8). இன்சுலின் இல்லாத நிலையில் கொழுப்புச் சிதைவு (lipolysis) பல எதிர் சீராக்கும் ஹார்மோன்களினால் வலுத்தப்படுத்தப் பட்டுத் தடை செய்யப்படாமல் நடைபெறுகிறது. இவ்வினை

யில் தோன்றும் தனிக்கொழுப்பு அமிலங்களைக் கல்லீரல் எடுத்துக்கொண்டு அசிடைல் கோ என்சைம் (அசிடைல் - கோ ஏ) ஆக மாற்றுகிறது (படி க-(9)) அசிடைல் கோ ஏ யினைக் கொழுப்பு அமிலமாக மாற்றும் திறன், இன்சுலின் பற்றாக்குறை யான கல்லீரலில் குறைந்திருப்பதால், இந்த வினைப்பொருள் கீடோன் பொருட்கள் உற்பத்தி வழி நடைபாதைக்கு அதிக அளவில் திருப்பப்படுகிறது (படி க-(8)). கீடோன் பொருட் களான அசிடோ அசிடிக் அமிலம், பீட்டா ஹைட்ராக்ஸி பியூட்டரிக் அமிலம், அசிடோன் போன்றனவும் இரத்தத் தில் அதிக அளவில் சேர்க்கப்படுகின்றன. குளுக்ககான் மற்றும் அனேகமாக ஏனைய எதிர் சீர்படுத்தும் ஹார்மோன் கள் கல்லீரலில் கீடோன் பொருட்கள் உற்பத்திக்குத் தேவைப் படுவதாகத் தோன்றுகிறது. கீடோன் பொருட்கள் ஓரளவு எலும்புக்கூடுத்தசை, இருதயத் தசை மற்றும் ஏனைய திசுக்கள் போன்றவற்றால் எரிசக்திப் பொருளாகப் பயன்படுத்தப் படுகின்றன (படி (இ. த-10))

கடுமையான இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் ஒப்பீட்டு முறை யில் வீரிய அமிலங்களான அசிடோ அசிடிக் அமிலம், பீட்டா ஹைட்ராக்ஸி பியூட்டரிக் அமிலம் போன்றவை அதிக அளவு உற்பத்தியாகி இரத்தத்தில் கலப்பதால் அமில நிலையினை ஏற்படுத்துகின்றன. சிறுநீரில் எதிர்மின் அயனிகள் இழக்கப் படும்போது நிலையான நேர்மின் அயனிகளும் இழக்கப்படு கின்றன. இதனால் அயனிகள் குறைவு ஏற்படுகின்றது இந் நிலை குறிப்பாகக் கீடோ அமில நிலையில் கடுமையாகக் காணப்படும். இது சராசரி 5 மில்லி ஈக்குவெலன்ட்/கி.கிராம் என்ற அளவில் தோன்றும். பிளாசுமாவில் பொட்டாசியத்தின் செறிவு குறைவதில்லை. ஏனெனில், செல் உள்ளேயிருக்கும் பொட்டாசியம் அமில நிலையைச் சீர்படுத்துவதற்காகப் புரோட்டானுக்குப் பதிலாக மாற்றப்படுகின்றது நேர்மின் அயனிகள், பாஸ்பேட், சல்பேட்டுகளுடன் இணைந்து சிறு நீரில் நீக்கப்படுகின்றது. இதனால் பாஸ்பேட், சல்பேட் அயனிகள் பெருமளவில் நீக்கப்படுகின்றன. இவற்றாலும்,

சர்க்கரை அதிகரிப்பினாலும் சவ்வூடு பரவுமுறையில் அதிக அளவு சிறுநீர் இழப்பு நிகழ்கிறது.

## நைட்ரஜன் கழிவுப்பொருட்கள் மிகுத்த சிறுநீர்ப்போக்கு (Azoturia)

இன்சுலின் பற்றாக்குறையும் மற்றும் குளுக்ககான் அதிகரிப்பும் புரதத்திலுள்ள குளுகோசு மாற்றமடைவதை விரைவு படுத்துகிறது. இது தொடர்பாக யூரியாவும் அமோனியாவும் அதிக அளவில் உற்பத்தியாகி சிறுநீரில் வெளித்தள்ளப்படுகின்றன. குண்டிக்காயின் சமச்சீராக்கும் வழிமுறைமை அதிக அளவு அம்மோனியாவைச் சிறுநீரில் வெளியேற்றுகிறது. இதனைக் கீடோ அமில நிலைத் தூண்டுகிறது இன்சுலின் இல்லாத நிலையில் இயங்கு தசைகளிலும் மற்ற செல்களிலும் அமினோ அமிலங்கள் உட்புகுவது குறைகிறது (இ. த (11) ). ஆகவே இந்த அமினோ அமிலங்கள் குறைந்த அளவில் புரதங்களாக மாற்றம் செய்யப்படுகின்றன (இ. த. (120). இவ்விரு இயக்கங்களும் குளுகோசு போக்குவரத்துடன் சார்புடையதல்ல. ஏனெனில், உடல்வெளி சோதனைகளில் கலவை நீர்மக் கூறில் குளுகோசு இல்லாதபோது இவ்விரு இயக்கங்களும் நிகழ்ந்தன. இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் அமினோஅமிலங்கள் கல்லீரல் செல்லுக்குள் நுழைகின்றன. இங்கு இவற்றின் அமினோத் தொகுப்பு நீக்கப்பட்டு பைருவேட்டாக ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகின்றன. பைருவேட்டுகள் குளுகோசாக மாற்றம் செய்யப்படுகின்றன. இதுவே கல்லீரல் அதிக அளவு குளுகோசு உற்பத்தி செய்ய முக்கியக் காரணமாகிறது. பைருவேட் மற்றும் லேக்டேட்டிலிருந்து புதிய குளுகோசு உற்பத்தி, கல்லீரலில் இன்சுலின் பற்றாக்குறை நிலையில் குறிப்பிடுமளவு துரிதப்படுத்தப்படுகிறது. மேலும் குளுக்ககான், அட்ரினோ கார்டிகோஸ்டீராய்டுகள், தைராய்டு ஹார்மோன்கள் போன்றவற்றின் புரதச் சிதைவு இயக்கங்கள் இன்சுலின் பற்றாக்குறை நிலையில் எதிர்க்கப்படுவதில்லை. இதனால் புரத வளர்ச்சி-சிதைவு சமன்பாடு சிதைவுப் பக்கம் திருப்பப் படுகின்றது.

**மூலக்கூறு அடிப்படையில் இன்சுலின் இயக்கங்கள்:**

இன்சுலின் இயக்கங்களில் சில பகுதிகள் நன்கு அறியப் பட்டிருந்தாலும், மூலக்கூறு அடிப்படையில் இன்சுலின் இயக்கங் களின் வழிமுறைமை நன்கு அறியப்படவில்லை. பொதுவாக இன்சுலின் இயக்கங்களாகக் குறிப்பிடப்படுவதாவது: இன்சுலின் வளர்சிதை மாற்றப் பொருட்கள் மற்றும் அயனிகள் செல்சவ்வு வழியாகச் செல்வதை முடுக்குகிறது. மேலும் இது பல மூலக் கூறுகள் மற்றும் பெரிய மூலக்கூறுகள் உற்பத்தியினையும் செல்களின் வளர்ச்சியினையும் தூண்டுகின்றது.[9] உயிர் நொதி களான கிளைகோசன் சின்தடேஸ், பைருவேட் டி ஹைட் ரோஜினேஸ் போன்றவற்றைத் தூண்டுகின்றன. கொழுப்பு செல்களில் கொழுப்பு சிதைவையும் கல்லீரலில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியினையும் தடைசெய்கின்றது. இவ்வியக்கங்களை விளக்கவல்ல உருப்படிவம் இதுவரை அறியப்படவில்லை.

பலவகை ஆதாரங்களிலிருந்து செல் மேல்தளப் புரத ஏற்பி களுடன் (receptors) இன்சுலின் இணைந்து வினைபுரிவதால் இதன் விளைவுகள் உண்டாகிறதென்பது தெரியவருகிறது. ஆனால், உறுதி செய்யப்படவில்லை. இதற்கு ஆதரவாகக் கீழ்க்கண்ட சோதனைகள் அமைந்துள்ளன. முழுமையான கொழுப்பு செல்களுக்கு டிரிப்சின்[10–12] அல்லது அகரோசுடன் உறுதியாக இணைக்கப்பட்ட டிரிப்சினைச் சேர்க்கும்போது இவை ஏற்பிகளை அழித்து இன்சுலின் செயலினை இழக்கச் செய்கிறது[13] இன்சுலின் ஏற்பிகள் ஓரளவு தூய்மையாகப் பெறப்பட்டன.[14] இன்சுலினுக்கும் ஏற்பிகளுக்கும் இடையே ஏற்படும் இணைப்பு மிக அதிகமாகத் தனிவகைச் சார்புடையது. இவ்வியக்கத்தின் பண்புகள் வரையறுக்கப்பட்டுள்ளன. இந்த இணைப்பு இயக்கமானது இன்சுலின் சிதைவு வினையிலிருந்து மாறுபட்டது. I[125] இன்சுலின் கொழுப்புச் செல் ஏற்பிகளுடன் இணைவின் வேகமும், பிரிவின் வேகமும் இயக்கத்தின் தொடக்க வேகத்துடனும்[15,16] முடிவுறும் வேகத்துடனும்[16,17] சார் புடையதாக உள்ளது. இணைப்பு இருக்கை 2 விழுக்காடு அளவில் ஹார்மோனுடன் இணைக்கப்படும் பொழுது உயிரியல்

இயக்கம் முழுமையாகப் பெறப்படுகிறது.[18] ஆகவே அதிகப் படியான ஏற்பிகள் மிகக் குறைந்த அளவு ஹார்மோனுக்கும் கூருணர்வைப் பெருக்க உதவலாம். இன்சுலின் ஆரம்ப இயக்கமானது செல் மேல் தளத்தில் நடக்கிறதென்பது கீழ்க் கண்ட சோதனை மூலம் அறியப்பட்டது. இன்சுலின் இயக்க மானது பெரிய நீரிழிவு பெப்டைடு சேர்ப்பதனால் அழிந்து விடுகிறது.[19] மேலும் மனித எதிர் ஏற்பிகளின் எதிர்ப்புப் பொருள் (antireceptor antibody)இன்சுலின் ஏற்பிகளுடன் இணைவதைத் தடுக்கிறது. இவை செல்லினுள் காணப்படும் உயிர் நொதிகளின் இயக்கங்களை இன்சுலினைப் போன்று பாதிப்படையச் செய் கின்றன.[20] இன்சுலின் இயக்கத்தில் விடை காணமுடியாத புதி ராவது ஏற்பிகளும் இன்சுலினும் சேர்ந்தவுடன் தோன்றும் நிகழ்ச்சிகள் பற்றிய கணிப்பாகும். உதாரணமாக, போக்குவரத் தினைத் தூண்டும் குறி சவ்விற்கு மட்டும் உரித்தானதா அல்லது சைடோபிளாசத்திற்கும் உரியதா என்பன போன்ற விபரங்கள் அறியப்படவில்லை. ஆனால், பிரித்தெடுக்கப்பட்ட பிளாசுமா சவ்வு போக்குவரத்து அமைப்பில், இன்சுலின் நேரடியான இயக்கம் காட்டவில்லை. ஒன்று அல்லது பல குறிகள் இந்த இணைப்பினால் உண்டாகிறதாவென்பதும் அறியப்படவில்லை. ஒரே செல்வகையில், இன்சுலி்ன் இரு இயக்கங்களான கொழுப்புச் சிதைவுத் தடை, குளுகோசு போக்குவரத்து முடுக்கல் இவற் றுக்கு அளவு எதிர்ச் செயல்-உறவு வெவ்வேறு வகையாக உள் ளது.[21] ஆகவே இச்சோதனை, இன்சுலின், பல குறிகளை (Signals) எழுப்பலாமென்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. இருப்பினும் இக்கணிப்புகள் ஒரே வகை குறிக்கு, செல்களின் இயக்கங்கள் வெவ்வேறு திட்டமான கூருணர்வுகளைப் பெற்றுள்ளதென்ப தையும் தெரிவிக்கின்றன.

மற்றொரு ஆய்வு முறையாவது, இயங்குதசை அல்லது கொழுப்பு செல்களில் இன்சுலின் ஒரு சில இயக்கங்களைத் தோற்றுவிக்கின்ற வேதிமப் பொருட்களின் பண்புகளை ஆராய்வ தாகும். ஆனால் இதுபோன்ற பொருட்களின் பட்டியல் நீண்டு விட்டது. அவையாவன: ஆக்ஸிஜனேற்றிகள்[22-25], பாலி அமீன்

கள்[26,27], அதிக சவ்வூடு பரவு அழுத்தமுள்ளப் பொருட்கள்[28], சல்ப்ஹைட்ரில் வினைப்பொருட்கள்[29,30], புரஸ்டோகிளேன் டின்கள்[31], லெக்டின்கள்[32-35], மிதமான புரதச் சிதைவு[36], பாஸ்போ லைப்பேசுகள்[37], நியூராமினிடேசு[38,39] போன்றவற் றுடன் வினைப்படுத்தல். ஆனால் இன்சுலினும், இப்பல்வகை யான பொருட்களும் ஒரே மாதிரி வழிமுறைமை கொண்டனவா என்பதும் அறியப்படவில்லை.

## சுழல் நியூக்கிளியோடைடுகள் (Cyclic Nucleotides)

செல்களின் பல வகையான உயிர் நொதி அமைப்புகள் இன்சுலினுக்குக் கூருணர்வு காட்டுவதாக உள்ளன. கிளை கோசன் சின்தேசு, பாஸ்பாரிலேசு (இயங்குதசை[40,41], கல்லீரல் [42,43], கொழுப்பு [44,45]) ஹார்மோன் கூருணர்வுடைய கொழுப்பின் லைபேசு போன்றவை இதில் அடங்கும். இவ்வுயிர் நொதிகளின் இயக்கங்கள், சுழல் ஏஎம்பியின் கட்டுப்பாட்டில் உள்ளன. ஆகவே இன்சுலின், சுழல் ஏஎம்பியின் செறிவைக் கட்டுப்படுத்தி விளைவுகளை ஏற்படுத்துகிறதாவென்பதை ஆராய்வது சாலச் சிறந்ததாகும். ஆரம்ப ஆய்வுகள், இன்சுலினை எதிர்க்கும் ஹார் மோன்களான கேடிகாலமின்கள், குளுக்ககான் போன்றவற்றை உச்சச் செறிவிற்கும் குறைந்த அளவில் சேர்க்கும்போது உண்டா கும், சுழல் ஏஎம்பியின் ஏற்றத்தினை கல்லீரலிலும்[46-48] கொழுப் புத்திசுக்களிலும் [49,50] இன்சுலின் குறைத்தனவென்று தெரிவிக் கின்றன. ஆனால் இதன் பிறகு பெறப்பட்ட ஆய்வு முடிவுகள், மேலே கூறப்பட்டத் தகவல்களுக்கு ஆதரவளிப்பதாகத் தெரிய வில்லை [51], [52], [53]. ஆகவே இன்சுலின் இயக்கமானது, சுழல் ஏஎம்பி அளவினைக் குறைத்து விளைவுகளை உண்டாக்குகிற தென்பதற்குப் பேராதரவு கிடைக்கவில்லை. ஆனால், கொழுப்பு செல்களில் ஜிஎம்பியின் செறிவினை இன்சுலின் மூன்று பங்கு உயர்த்துகிறதென்று ஆய்வுக்கணிப்பு [54], சுழல் ஜிஎம்பி, இன்சுலின் இயக்கத்தினைச் செயலாக்கம் செய்யும் பொருளாக இருக்கலா மென்ற எண்ணத்தை உண்டுபண்ணியது. ஆனால் சமீப காலக் கணிப்புகள், சுழல் ஏஎம்பி அல்லது சுழல் ஜிஎம்பி இன்சு லின் இயக்கத்தினை தோற்றுவிக்கின்றன. செல்லினுள் உள்ள

ஒன்று படுத்தும் தனிக்குறியில்லையென்பதைத் தெளிவுபடுத்தியுள்ளன. ஆனாலும் இவை இரண்டும் இன்சுலின் இயக்கத்தில் ஒரு குறுகிய வரையறையில் ஈடுபடலாம். சுழல் நியூக்ளியோடைடுகளில் இன்சுலினின் விளைவுகள் பற்றிய ஆய்வுகள் கீழே விவரிக்கப்பட்டுள்ளன.

**சுழல் ஏஎம்பி**

சுழல் ஏஎம்பிக்கும் இன்சுலினுக்கும் உள்ள உறவினைக் கண்டறியும் சோதனைகள் மூலம், கல்லீரலிலிருந்து குளுகோசு வெளியேறுவதைத் தடைசெய்யும் இன்சுலின் இயக்கம் சுழல் ஏஎம்பி குறைவிற்குத் தொடர்புடையதெனத் தெரியவருகிறது [55,56]. இக்கருத்து, நன்கு அறியப்பட்ட இன்சுலின் இயக்கமான அலம்பப்பட்ட கல்லீரலிலும் அல்லது பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கல்லீரல் செல்களிலும் குளுக்ககானினால் தூண்டப்பட்ட கிளைகோசன் சிதைவு [46, 57-60], புதிய குளுகோசு உற்பத்தி [61-65] போன்றவற்றை எதிர்க்கிறதென்ற முடிவுடன் சார்புடையதாக உள்ளது. கல்லீரலில் குளுக்ககானால் தூண்டப்பட்ட சுழல் ஏஎம்பி உயர்வினை, இன்சுலின் தடுக்கிறது [46, 64, 65]. இதுபோல் அலம்பப்பட்ட கல்லீரலிலும் [46] கல்லீரல் செல்களில், எபிநெபிரினால் தூண்டப்படும் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியினை இன்சுலின் எதிர்த்தது. [66] எபிநெபிரினின் இவ்வியக்கம் சுழல் ஏஎம்பி வழிமுறைமையைத் தழுவியதல்ல. [68, 69]

மிகச் சமீப காலத்தில், கலவை நீர்மக் கூறில் தனித்த கால்சிய அயனிகள் வெளியிலிருந்து சேர்க்கப்படாத பொழுது, புதிய குளுகோசு உற்பத்தியில் இன்சுலினின் இயக்கம் பாதிக்கப்படவில்லையென்று கண்டுபிடிக்கப்பட்டது. [66] ஆனால் இந்நிலையில் சுழல் ஏஎம்பி செறிவில், இன்சுலினின் இயக்கம் இழக்கப்பட்டது. பிளாசுமா சவ்வுகளில், இன்சுலின், அடினைன்சைக்ளேசு உயிர் நொதியின் இயக்கத்தைத் தடை செய்தது. [70, 71] கல்லீரலிலும் [72], இன்சுலின் சேர்க்கப்பட்ட கொழுப்புத் திசுவிலிருந்து பெறப்பட்ட கூழிலும் [73-76], பாஸ்போ டை எஸ்டரேசு நொதியினை இன்சுலின் தூண்டியது. கொழுப்புக் கூழில், இன்சு

வின் விளைவுகள் திரும்பப் பெறத்தக்கதாகவிருந்தது.[77-80] கொழுப்பு செல்களில், இவ்வியக்கத்திற்கு வெளியிலிருந்து கால்சிய அயனிகள் தேவைப்பட்டன.[81] ஆனால் இன்சுலினின் கொழுப்புச் சிதைவு எதிரியக்கத்திற்குக் கால்சியம் தேவைப் படவில்லை. கல்லீரலிலும், கொழுப்பிலும், இன்சுலின், கால்சிய அயனியை சார்ந்த பாஸ்போ டை எஸ்டரேசு நொதியினைத் தூண்டிச் சுழல் ஏஎம்பி அளவினைக் குறைக்கிறது. இன்சுலினின் இவ்வியக்கம், கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தியில், வெளிசுழல் ஏஎம்பியின் விளைவினை இன்சுலின் எதிர்த்து செயல்படுகிறதென்பதைத் தெளிவுபடுத்துவதாக உள்ளது. இவ் வாறிருப்பினும், கல்லீரல் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி, கொழுப்பு செல்களில் கொழுப்புச் சிதைவு போன்றவற்றில் இன்சுலின் இயக்கத்திற்கு மேலே கூறப்பட்ட விளைவு அதிமுக்கியத் தேவையில்லை. ஏனெனில் இவ்விளைவுகள், கலவை நீர்மக் கூறில் கால்சியம் இல்லாத நிலையிலும் தோன்றக் கூடியன. மிக ஏற்புடைய கருத்தாவது, கல்லீரலில் குளுக்ககானினால் தோற்றுவிக்கப்படும் சுழல் ஏஎம்பியின் எழுச்சியினை இன்சுலின் தடைசெய்வது, கடைசியாக உடலியக்க எதிர்ச்செயலை (response) எழுப்பவல்ல வழிமுறைகளில் ஒன்றாக இருக்கலாம். சில சூழல்களில் (உதாரணமாக குளுக்ககான் செறிவு குறைந்த நிலையில்) இன்சுலினால் அளவு குறைந்த சுழல் ஏஎம்பி, இன்சுலின் தோற்றுவிக்கும் ஏனைய செல்களின் இயக்கங்களுடன் இணைந்து கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்தியினைக் குறைக்கும். இதுவரை கண்டுபிடிக்கப்படாத ஏனைய நியூக்ளியோடைடு களும், சுழல் நியூக்ளியோடைடுகளும் இவ்வியக்கத்தில் பங்கு கொள்ளலாமென்ற வாய்ப்பினைப் புறக்கணிப்பதற்கில்லை.[82]

கால்சிய அயனிகளுக்கும் சுழல் நியூக்கிளியோடைடுகளுக்கு மிடையே உள்ள, உள்ளீடு இயக்கங்களைப் (interactions) பற்றிய மதிப்பாய்வுரை எழுதப்பட்டுள்ளது. இதில் கல்லீரலில் கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்தைச் சீராக்கு வதில் கால்சிய அயனிகளுக்கும் சுழல் ஏஎம்பிக்கும் இடையே உள்ள உறவு விவரிக்கப்பட்டுள்ளது.[83-84] எபிநெபிரின் மற்றும் குளுக்ககான் வெளி சுழல் ஏஎம்பி சேர்ப்பதனால்

நிகழும் தூண்டப்பட்ட கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தியினைத் தொடர்ந்து, கல்லீரல் செல்களின் மிகுந்த மின் முனைப்பாக்க மூட்டலும் (hyperpolarization), கால்சியம், பொட்டாசியம், சோடியம், ஹைடிரஜன் ஆகிய அயனிகள் வெளியேற்றமும் நிகழ்கின்றன. 85-89 பகுதி உணர்விழப்பு மருந்துகள் அல்லது சோடிய அயனிகள்அற்ற அலம்பல் கலவை நீர்க்கூறு போன்றவை, குளுகோசு உற்பத்தியில் குளுக்ககான் இயக்கத்தினைத் தடை செய்தாலும், குளுக்ககானினால் விளையும் சுழல் ஏஎம்பி உயர்வு, புரதக் கைனேசு முடுக்கல் போன்றவற்றைத் தடுக்கமுடியவில்லை. ஆகவே, பிந்திய இயக்கங்கள் உடலியல் எதிர்ச்செயலில் முக்கியப் பங்கினை ஏற்கலாமென்பதை இவ்வாய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன. இந்த எதிர்ச்செயலுக்குச் செல் உள்ளேயிருக்கும் கால்சிய சேமிப்புகளிலிருந்து கால்சிய அயனிகள் பெறப்பட்டு, இதன் செறிவு செல்லினுள் அதிகரிப்பது காரணம் எனக் கூறப்படுகிறது.[86] இத்தகவல்களிலிருந்து, கல்லீரலில், இன்சுலினால் கால்சியப் போக்குவரத்து மாற்றங்கள் ஆராயப்படவில்லையென்பது தெரியவருகின்றது. இத்தகைய ஆய்வுகள் மிகுந்த நன்மை பயப்பனவாக இருக்கும். இத்தகைய ஆய்வு, கல்லீரலில், இன்சுலின் இயக்கத்தினால் விளையும் கார்போஹைடிரேட் இடப்பெயர்வு மற்றும் உற்பத்தி ஆகியவற்றில் சுழல் ஏஎம்பியின் குறிப்பான பங்கினை அறிய வாய்ப்பளிக்கும்.

**சுழல் ஜிஎம்பி**

சமீப காலங்களில் நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகள், சுழல் ஜிஎம்பி, சில செல்களின் இயக்கங்களைச் சீராக்குவதில் முக்கியப் பங்கினை வகிக்கிறது என்று தெரிவிக்கின்றன. பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்பு செல்களிலும், கல்லீரல் நறுக்குகளிலும், இன்சுலின், சுழல் ஜிஎம்பியின் செறிவினை 3-4 மடங்கு உயர்த்தியது என்ற கணிப்பு, சுழல் ஜிஎம்பி, இன்சுலின் இயக்கச் செயலாக்க ஈடுபாட்டினைத் தெரிவிக்கிறது.[54] கொழுப்பு செல்களில் இவ்விளைவுகள், இன்சுலின் செறிவு மிகக் குறைவாகயிருக்கும்போது (12 மைக்ரோயூனிட்/மிலி) தோன்றின. எதிர்ப்பிரிவு மருந்தான கார்பமைல் கோலின் (Carbamylcholine) இன்சுலின் விளைவு

களை உண்டாக்கியது. அட்ரோபின் கார்பமைல் கோலினால் தூண்டப்பட்ட சுழல் ஜிஎம்பி செறிவினைக் குறைத்தது. ஆனால் இன்சுலினால் எழுப்பப்பட்ட சுழல் ஜிஎம்பி செறிவினைக் குறைக்கவில்லை. இவ்வாய்வுகள் இம்மருந்துகளுக்குத் தனிப்பட்ட ஏற்பிகள் அமைந்துள்ளது என்பதை தெளிவுபடுத்துகின்றன.

இன்சுலினின் இத்தகைய விளைவுகள், கொழுப்புச் செல்களிலும்[90,91], பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கல்லீரல் செல்களிலும்[99] சமீப காலங்களில் தெரிந்து கொள்ளப்பட்டன. இரண்டு அடிப்படைச் சிந்தனைகள், சுழல் ஜிஎம்பி மட்டும் இத்திசுக்களில் இன்சுலின் விளைவுகளைச் செயலாற்றுவதில் முக்கிய பங்கினை வகிக்கிறதென்பதை வலியுறுத்தவில்லை. முதலாவதாக, கார்பமைல் கோலின், கொழுப்பு செல்களில் இன்சுலின் கூருணர்வுடைய உடலியல் இயக்கங்களை இது சுழல் ஜிஎம்பி செறிவினை அதிகரித்தாலும் எழுப்புவதில்லை. கொழுப்புச் செல்களில் கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கத்தினைத் தூண்டும் (நார் எபிநபிரின்) அல்லது தடைசெய்யும் (இன்சுலின், ஒலியேட்) அல்லது விளைவு ஏற்படுத்தாத (ஏ-23187, கார்பகால்) வேதிமப் பொருட்கள், சுழல் ஜிஎம்பியின் செறிவினை அதிகரித்தன.[90] இது போன்று, கல்லீரல் செல்களில் கிளைகோசன் சிதைவினைத் தூண்டும் அல்லது தடைசெய்யும் அல்லது விளைவுகளை ஏற்படுத்தாத வேதிமப் பொருட்களும், சுழல் ஜிஎம்பி கல்லீரல் செல்களில் தேங்குவதை அதிகரித்தன.[92] ஒரு ஆய்வில், 8-புரோமோ சுழல் ஜிஎம்பி, எலியின் இடையீட்டு சவ்வுத்திரையின் 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தினைத் தூண்டியது.[93] இத்திசுவில் இன்சுலின், சுழல் ஜிஎம்பியின் செறிவினை உயர்த்தவில்லை.[94,95,114], மேலும் வெளியிலிருந்து சேர்க்கப்பட்ட 8-புரோமா சுழல் ஜிஎம்பி, சுழல் ஜிஎம்பி, டைபுட்ரைல் சுழல் ஜிஎம்பி ஆகியவை கிளைகோசன் உற்பத்தியில் இன்சுலின் இயக்கத்தினைச் செயற்படுத்தவில்லை.[93,94] இன்சுலினின் இயக்க விளைவுக்குட்பட்ட, நிலையில், சுழல் ஜிஎம்பியும் ஏனைய பொருட்களும் ஒருமைப்பட்டு இவ்வியக்கங்

களைச் சீராக்கும் வாய்ப்புள்ளது. இவ்வாய்ப்பினை உறுதிப் படுத்தும் ஆய்வு முடிவுகள் கிடைக்கப்பெறவில்லை.

## செல்களில் அயனிப் பாய்ச்சல் (Cellular ion flux)

இன்சுலின், மிருகங்களில் நேர்மின்னேற்ற மற்றும் எதிர் மின்னேற்ற அயனிகள் பாய்வதைச் சீர்செய்கிறதென்பது வெகு காலமாகவே அறியப்பட்டிருந்தது. ஊசிமூலம் செலுத்தப்பட்ட இன்சுலின் சீரப் பொட்டாசியத்தையும்[96, 97], கனிமப் பாஸ் பேட்டையும்[98] குறைந்தது என்ற முந்திய ஆய்வுக்கணிப்பினை, உடல்வெளிச் சோதனைகளும் உறுதி செய்தன. பொட்டாசியம் வெளியேற்றத்தைத் தூண்டும் குளுக்ககான் அல்லது சுழல் ஏஎம்பி இவற்றை, உச்ச செறிவிற்குக் குறைந்த அளவில் சேர்த்தோ இவற்றைச் சேர்க்காமலோ இருக்கும் போது, இன்சுலின், அலம்பப்பட்ட கல்லீரலில் பொட்டாசியம் அயனி வெளியேறுவதைத் தடை செய்தது.[99, 100] மேலும் இன்சுலின், எலும்புக் கூட்டுத்தசை[108-106], இருதயத்தசை[107], கொழுப்புத்திசு[108], சுண்டெலியின் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்பு செல்கள்[109] போன்றவற்றில், பொட்டாசியம் உள் உறிஞ்சப்படுதலைத் தூண்டியது. சுண்டெலியின் கொழுப்பு செல்களில் இவ்விளைவானது, இன்சுலினின் கொழுப்புச் சிதைவுத் தடுப்பு இயக்கத்தினைத் தொடர்ந்து இரண்டாம் நிலையாக ஏற்பட்டது[109, 110] இதுபோன்று, எலியின் இடையீட்டு சவ்வுத்திரை[111], அலம்பப்பட்ட எலி இருதயம்[112, 113], அலம்பப்பட்ட நாயைப் போன்ற மிருகங்களின் கல்லீரல்[100], பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்கள்[114] போன்றவற்றில் உடல்வெளிச் சோதனைகளில் கனிம பாஸ் பேட் உள் உறிஞ்சலை இன்சுலின் தூண்டியது. அயனிப் பாய்ச்சலில், இன்சுலினின் விளைவு மிகத் துரிதமாக நிகழக் கூடியது. இது குளுகோசு போக்குவரத்தின் விளைவுகளிட மிருந்து தனித்தது. ஏனெனில் அயனிப்பாய்ச்சல், கலவை நீர்மக் கூறில் குளுகோசு இல்லாத நிலையிலும் இன்சுலின் முன்னிலையில் நிகழ்ந்தது. தசைச்சுருக்கம்[116], நரம்பில் உணர்வுக் கடத்தல்[116], தூண்டல் சுரப்பு இணைப்பு[117]

போன்ற இயக்கங்களைச் சீராக்குவதில் அயனிகள் போக்கு வரத்தின் முக்கியப் பங்கினை வகிக்கிறது. செல்களின் வளர் சிதை மாற்றம், குளுகோசு போக்குவரத்து போன்றவற்றில் இன்சுலினின் விளைவுகளை அயனிப் பாய்ச்சல் மூலம் ஏற் படுத்தலாமென்ற வாய்ப்பினைத் தெரிவிக்கிறது.

## சவ்வின் குறுக்கே மின்னூட்டத்திறன் (Transmembrane Electrical Potential)

இன்சுலின் எலிகளின் எலும்புக்கூட்டுத்தசை[118-120], வெள்ளை நிறக் கொழுப்புத்திசுக்கள்[121-124] போன்றவற்றை மிகையாக மின்முனைப்பாக்கமூட்டுகிறது (hyperpolarizes) என்பது நன்கு அறியப்பட்ட செய்தியாகும். பழுப்பு நிறக் கொழுப்புத் திசுக்களில், இன்சுலின் மட்டும் தனியாக இவ்வியக் கத்தை ஏற்படுத்துவதில்லை. இருப்பினும் கேட்டகாலமின் களால் தூண்டப்படும் துருவநிலை மாற்றத்தை இன்சுலின் எதிர்த்தது.[125] இவ்வாய்வுகள் கண்ணாடி நுண்மின் முனைகள் பயன்படுத்தி நன்கு அறியப்பட்ட மின்-இயங்கியல் முறைகள் கொண்டு நடத்தப்பட்டன. அண்மைக் காலங்களில், முழுமை யான செல்களின் சவ்வின் மின்னூட்ட அளவினைத் தெரிந்து கொள்ள, நிறமியான 3,3'-டைபுரபைல் தயோ டை கார்ப்போர் சயனின் ஒளிரும் திறன் பயன்படுத்தப்பட்டது[126]. இம்முறை யினைப் பயன்படுத்தி பிரித்தெடுக்கப்பட்ட வெள்ளை நிறக் கொழுப்பு செல்களில், இன்சுலின் மிகுதியான மின்முனைப்பாக்க மூட்டுகிறதென்பது அறியப்பட்டது.[127] அலம்பப்பட்ட முன்கை களில், பொட்டாசியம் உட்செல்லுதலும்[128, 129], எலிகளின் மூட்டுக்களை அசைக்க உதவும் டிஜிடோரம் லாங்கஸ் தசைகள் மிகுதியான மின்முனைப்பாக்க மூட்டப்படுதலும்[130], இன்சுலின் ஆரம்ப விளைவேயன்றி, குளுகோசு விளைவினைத் தொடர்ந்து நடைபெறுவதல்ல என்று தெரிவிக்கின்றன. தசைகளில் இன்சு லினினால் உண்டாகும் நேர அடிப்படையிலான அதிகரித்த பொட்டாசிய அளவும், மிகையான மின்முனைப்பாக்க மூட்ட லுக்குப் பொட்டாசிய அளவு தேவையில்லை என்பதைத் தெரி விக்கின்றது.[130] மிகையான மின் முனைப்பாக்க மூட்டலியக்கம்

முதலில் நிகழ்வது. இது இன்சுலினால் தூண்டப்படும் பொட்டாசிய உள்ளுறிஞ்சலைச் செயற்படுத்துகிறது.[131] இன்சுலின் ஆரம்ப இயக்கமானது பிளாசுமா சவ்வினை நேர்மின்னேற்ற அயனி செறிவுடையதாகவும் அல்லது எதிர் மின்னேற்ற அயனிச்செறிவு குறைந்ததாகவும் ஆக்குகிறது. இதனால் சோடியம், பொட்டாசியம் அயனிகளின் ஊடுருவல குறைப்படுகிறது.[131] செல்லினுள் சோடியஅயனிச் செறிவு குறைவு, மிகையான மின்முனைப்பாக்க மூட்டலைத் தூண்டுகிறதென்று கருதப்பட்டது. இன்சுலின், லிம்போசைட்டின் சோடியம், பொட்டாசியம் எடிபேஸ் உயிர் நொதியின் இயக்கத்தைத் தூண்டுகிறதென்றும்[132], எலியின் கல்லீரல் சவ்வில் சுழல் ஏஎம்பியினால் உண்டாகும் இவ்வுயிர் நொதியின் இயக்கத் தடையினை இன்சுலின் நீக்குகிறதென்றும் [133] அறியப்பட்டாலும், இத்தகைய விளைவு மேலே கூறப்பட்ட உருப்படிவில் தேவையில்லை. எலியின் எலும்புக்கூட்டு தசையில் இவ்வுயிர் நொதி இயக்கம் இன்சுலினால் தூண்டப்படுவதை அறிந்து கொள்ள முடியவில்லை.[134] இவ்வுருப்படிவினை ஆதரிக்குமுகமாக, எலியின் சோலஸ் தசையில், இன்சுலின், சோடிய வெளியேற்றத்தை இரண்டு மடங்கு அதிகரிக்கிறதென்று சமீபத்தில் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[9]

மேலே விவரிக்கப்பட்டுள்ள ஆய்வு முடிவுகள், மிகையான மின்முனைப்பாக்க மூட்டல் இயக்கமானது, இன்சுலினின், வளர்சிதை மாற்ற இயக்கங்களைச் செயலாற்றலாமென்ற வாய்பினை அளிக்கின்றன. சீலர் என்ற ஆய்வாளர், மின்னூட்ட அளவு வேறுபாடு, போக்குவரத்து அமைப்பு மற்றும் உயிர் நொதிகளைத் தூண்டுகிற அல்லது தடைப்படுத்துகிற திறன் மிக்க ஒருமுகப்படுத்தும் விசையாக இருக்கலாமென்ற வாய்ப்பினைக் குறிப்பிட்டுள்ளார்.[131] இன்சுலினின் சில வளர்சிதை மாற்ற விளைவுகள் இம்முறையில் எதிர்ச்செயல்பட்டாலும் இன்சுலின் இயக்கங்களுக்கு மின்னூட்ட அளவு பொதுவான குறியாகச் செயல்படுகிறதென்பது முற்றிலும் ஏற்க முடியாததாக உள்ளது. உதாரணமாக இன்சுலின், தசை, கொழுப்பு, கல்லீரல் போன்றவற்றின் கிளைக்கோசன் சின்தேசு உயிர் நொதியின்

இயக்கத்தினை விரைவுப்படுத்தினாலும், தசை, கொழுப்பு ஆகிய இரு திசுக்களில் மட்டும் மிகையான மின் முனைப்பாக்க மூட்டலை உண்டுபண்ணியது எதிர்மாறாக, கல்லீரலில், இவ்வியக்கம் கிளைகோசன் உற்பத்தியில், இன்சுலின் இயக்கத்தினை எதிர்க்கும் பொருட்களான குளுக்ககான் சுழல் ஏஎம்பி போன்றவற்றாலும் தூண்டப்படுகிறது. ஆனால், இது வரை இன்சுலின் விளைவுகளையும், சவ்வின் மின்னூட்ட அளவில் இதன் இயக்கத்தினையும் இணைக்கும் நேரிடையான சான்றுகள் பெறப்படவில்லை.

### ஓர் இணைதிறனுள்ள நேர்மின்னேற்ற அயனிகள்

வளர்சிதை மாற்றத்தில், இன்சுலின் விளைவுகளைச் செயலாற்றுவதில் மொத்த மின்னூட்ட அளவினைவிட, செல்லினுள் குறிப்பிட்ட அயனிகளின் செறிவு முக்கியப் பங்கினை ஏற்கலாமென்ற கருத்தினைப்பற்றியன மேலே கூறப்பட்ட விவாதங்கள் தசைகளிலும், கொழுப்புகளிலும் குளுகோசு பொக்குவரத்து மற்றும் வளர்சிதை மாற்றத்தினை இன்சுலினின் எதிர்ச்செயல் திறனைச் சீர்செய்வதில் சோடியம், பொட்டாசியம் அயனிகளின் பங்கு பற்றிய ஆய்வுகள் சிறப்பாக நடைபெற்றுள்ளன. கலவை நீர்க்கூறில் சோடிய அயனிகள் இல்லாத நிலையில், சுண்டெலிக்கொழுப்புச் செல்களில் குளுகோசு பயன்பாட்டினைத் தூண்டுவதில், இன்சுலின் திறன் மழுங்கியிருந்தது.[136, 137] இந்த விளைவு, செல்லினுள் குளுகோசின் வளர்சிதை மாற்றத்தினால் ஏற்பட்டிருக்கலாம். இயக்கத்தினைக் கண்டறிய 6–கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தினைத் தூண்டத் தேவைப்படும் சோடியம் அயனி காரணமாக இருக்க முடியாது[138] பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில், குளுகோசு போக்குவரத்து இயக்கத்தினைக் கண்டறிய, வளர்சிதை மாற்றமில்லா 6–கார்பன் சர்க்கரையைப் பயன்படுத்தும் ஆய்வுகள் மேற்கொள்ளப்படவில்லை. எலிகளின் சோலஸ் தசையில் கலவை நீர்க்கூறில் சோடியத்திற்குப் பதிலாக லிதியம் (lithium) சேர்க்கும்போது, குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சல் மற்றும் குளுகோசு கிளைகோசனாக

மாற்றம் போன்ற இன்சுலினால் தூண்டப்படும் இயக்கங்கள், மாறுதலடையவில்லை.[140] இக்கணிப்பும் மற்றும் இதர இது போன்ற பல ஆய்வுக்கணிப்புகளைக் கொண்டும்[139-142] கிளாசன் என்ற ஆய்வாளர், தசையின் 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்கு வரத்தில் இன்சுலின் இயக்கம், செல்வெளி சோடிய அயனியைச் சார்ந்ததல்ல என்று தெளிவுபடுத்தியுள்ளார்.[138]

கலவை நீர்க் கூறிலிருந்து பொட்டாசியம் சேர்க்காத நிலையும் அல்லது தசை பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களின் சோடியம்-பொட்டாசியம் ஏடிபேஸ் நொதியினைத் தடைசெய்யும் ஒபைன் (Oubain) சேர்க்கும் நிலையும் இன்சுலினால் தூண்டப்படும் குளுகோசு உட்கிரகிப்பு, ஆக்ஸிஜனேற்றம்[143-146] கிளைகோசன் உற்பத்தி[146-148], 3-0- மெதைல் குளுகோசு போக்குவரத்து[149-152] ஆகிய இயக்கங்களில் இன்சுலினை ஒப்பப் போலி செய்தன. தசையில் ஆக்ஸிஜன் இல்லாத நிலையும்[153], அல்லது கொழுப்புத் திசுக்களுக்கு 2,4 டை நைட்ரோபினால், சயனைடு அல்லது எபிநெபிரின் சேர்த்திடலும்[149], குளுகோசு போக்குவரத்தைத் தூண்டி செல்லுள்ளே பொட்டாசியச் செறிவினைக் குறைத்தது. எதிர்மாறாகக் கலவை நீர்மக்கூறில் அதிக அளவு பொட்டாசியச் செறிவினால், எலி இடையீட்டுச் சவ்வுத் திரையிலும்[155], எலி சிறுநீர்ப்பையிலும்[153], எலி சோலஸ் தசையிலும்[156] தூண்டப்படும் சோடியம் இறைக்கும் முறைமையின் இயக்கம், 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தைத் தடை செய்கிறது[154]. தசைகளில், ஒபைன்[153,157] அல்லது டைபினைல் ஹைடன்டாய்ன்[153,158] ஆகியவை குறைந்த செறிவில் சேர்க்கும் பொழுது நிகழும் முடுக்கப்பட்ட சோடியம் இறைக்கும் முறைமை இயக்கம் இதுபோன்ற எதிர்ச்செயலைத் தோற்று வித்தன. சோடியம் இறைக்கும் வழிமுறைமை இயக்கத்தை விட, செல்லினுள் உள்ள உண்மையான சோடியம், பொட்டா சியம் செறிவு இவ்விளைவுகளைச் செயற்படுத்துவதாகத் தோன்றுகிறது.[155,159] மேலும் சோடியம் இறைக்கும் வழி முறைமையைத் தடை செய்ததினால் கொழுப்புச்செல்களில், கொழுப்புச் சிதைவினை எதிர்க்கும் இன்சுலின் செயலை ஒத்த

இயக்கம் எழுப்பப்பட்டது[144, 161-163]. இன்சுலினுக்குக் கூருணர்வுடைய செல்களின் இயக்கங்களில், சவ்வுகளின் ஊடே மாறுதலடைந்த ஒரு இணைதிறனுள்ள அயனிகளின் பகிர்வின் விளைவுகள் வியப்புக்குரியனவாக இருக்கின்றன. இவ்விளைவுகள், இன்சுலின் இயக்கங்களைச் செயற்படுத்த வாய்ப்பில்லை. வளர்சிதை மாற்றத்தினைத் தூண்டத் தேவைப்படும் அளவுக்கு, இன்சுலின், செல்லினுள் சோடியம் பொட்டாசியம் செறிவில் மிசப் பெரிய மாற்றத்தினை ஏற்படுத்துவதில்லை. செல்களின் சோடியம் அயனிகளின் இருப்பில், இன்சுலின் விளைவுகள் நேர் மாறாக உள்ளன என்பதை இச்சோதனைகள் தெரிவிக்கின்றன. இன்சுலின் மிகையான மின்முனைப்பாக்கமூட்டி பொட்டாசிய அளவினை உயர்த்தும்போது, துருவ நிலை மாற்றமும் (depolarization) குறைந்த பொட்டாசிய இருப்பும்' இன்சுலின் தூண்டும் விளைவுகளான கிளைகோசன் உற்பத்தி, குளுகோசு போக்குவரத்து, கொழுப்புச்சிதைவு போன்றவற்றைப் ஒப்புப் போலியாக எழுப்புகின்றன. சிலர்[181] குறிப்பிடுவதுபோல செல் மேல் தளச் சவ்வில், சோடியம் பொட்டாசியம் ஊடுருவுத்திறன் குறைப்பு, இன்சுலினின் ஆரம்ப முக்கிய இயக்கமாக இருப்பின், நேர்மின் அயனிகளின் ஊடுருவலைச் சவ்வுகளில் தடைசெய்யும் பகுதி உணர்விழப்பு செய்யும் மருந்துகள் [164, 167] இன்சுலின் செயல்களை ஒத்த போலி இயக்கங்களை உண்டாக்கலாமென்று எதிர்பார்க்கலாம். ஆனால் பல ஆய்வு முடிவுகள், இம்மருந்துகள் சிவப்பணுக்கள்[168, 169], எலி இடையீட்டுச் சவ்வித்திரையில் [170] குளுகோசு போக்குவரத்தினைத் தடை செய்கிறதென்றும், எலியின் சோலஸ் தசையிலும்[169], கொழுப்புச் செல்களிலும்,[171, 172], 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தில் இன்சுலின் விளைவுகளை தடைசெய்கின்றதென்பதனைத் தெரிவிக்கின்றன.

## கால்சியம் பாய்ச்சல் (Galcium flux)

சமீப காலங்களில் அயனிகளுக்கும் இன்சுலினுக்குமுள்ள குழப்பமுள்ள உறவுகள் பற்றிய ஆய்வுகள், இன்சுலின் செயற்பாட்டில், செல்லினுள் கால்சியப் பாய்ச்சலினை ஈடுபடுத்தும் புனைவுகோள் உருவாக்க வழிவகுத்தது. பல ஆய்வுகள்

[135,164,173,174] மூலம் பெறப்பட்ட புனைவுகோள் தெரிவிப்பதாவது: இன்சுலினின் ஆரம்ப முக்கிய இயக்கமானது, பிளாசுமா சவ்வுடன் இணைந்த கால்சிய அயனிகளின் வெளியேற்றத்தைத் தூண்டி சைட்டோபிளாசத்தில் பெறச் செய்வதாகும். இதனால் சைட்டோபிளாசத்தில் தனித்த கால்சிய அயனிகளின் செறிவு உயருகிறது. கால்சிய அயனிகள், மைட்டோ கான்ட்ரியாவினாலும் அனேகமாக என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுலத்தினாலும் அதிக அளவில் எடுத்துக்கொள்ளப்படுகின்றன. சைட்டோபிளாசத்திலும், மைட்டோகான்டிரியாவிலும் அதிகரித்த கால்சிய அயனிகளின் செறிவு இன்சுலின் விளைவுகளைச் செயலாக்கம் பண்ணுவதாகக் கருதப்படுகிறது. அவையாவன: சவ்வுப் போக்குவரத்து, கிளைகோசன், மற்றும் கொழுப்பு உற்பத்தியில் ஈடுபடும் செல் உயிர் நொதிகளை முடுக்கல், கொழுப்புச்சிதைவு மற்றும் கிளைகோசன் சிதைவு போன்றவற்றில் ஈடுபடும் உயிர் நொதிகள் குறைந்த இத்தகைய உருப்படிவினை ஆதரிக்கும் மூன்று வகையான ஆதாரங்கள் கீழே விவரிக்கப்படுகின்றன.

தசையில் இன்சுலின் அல்லது இதன் இயக்கங்களை நகல் காட்டிடும், போலி வேதிமங்கள் பல முக்கிய விளைவுகளை ஏற்படுத்திடக் கலவை நீர்மக்கூறில் கால்சிய அயனிகள் தேவைப்படுகிறதென்பதை ஆய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன. மிகுந்த பொட்டாசிய செறிவு விளைவிக்கும், தவளையின் சார்டோரியல் தசைச் சுருக்கங்களில் முடிக்கிடும் 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்திற்கும், கலவை நீர்மக் கூறில் கால்சிய அயனிச் செறிவிற்கும் உள்ள உறுதியான தொடர்பு கண்டறியப்பட்டது. சர்க்கரை ஊடுருவும் திறன் செல்லின் கால்சிய அயனியின் செறிவினைப் பொருத்ததெனத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[175,176] அலம்பப்பட்ட எலி இருதயத்தில் ஓபைனினால் தூண்டப்படும் அதிகரித்த குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சலும், ஆக்ஸிஜனேற்றமும் கலவை நீர்மக் கூறின் கால்சிய அயனிச் செறிவைப் பொருத்ததாகவிருந்தன[145] எலி அரைவட்ட இடையீட்டுச் சவ்வுத் திரையில் (hemidiaphragm), 6-கார்பன் சர்க்கரைப்போக்குவரத்தின் இன்சுலினுக்குரிய கூருணர்வு, கால்சியமில்லாத கலவை நீர்க் கூறினாலும் அல்லது லேந்தானம் அல்லது நிக்கல்

சேர்க்கப்படும்போதும் தடைப்பட்டது.[154] பிந்திய நேர்மின் அயனிகளின் விளைவுகளை ஓரளவு கால்சிய அளவினை அதிகரித்து நீக்கலாம்: எலியின் சோலஸ் தசையில் அனுகூலமான இன்சுலின் வினையாக்கத்திற்குக் கால்சியம் மற்றும் மேக்னீசியம் அயனிகள் தேவைப்படுகின்றன.[177] கொழுப்புத் திசுவில் கால்சிய அயனிகளின் பாய்ச்சலினைத் தடை செய்யும் பொருட்களான, ருத்னியம் சிவப்பு, மேங்கனீசு, நிக்கல் அயனிகள் போன்றவற்றால் இன்சுலினால், தூண்டப்படும் பைருவேட் டிஹைட்ரோஜினேசு இயக்கம், தடைசெய்யப்பட்டது.[178] இது போல் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில் இன்சுலினால் தூண்டப்படும் புரத உற்பத்தி இயக்கத்திற்குக் கால்சிய அயனிகள் தேவைப்பட்டன.[179]

மற்றுமொரு ஆய்வின் பரப்பானது, தசை, கொழுப்புத் திசுக்களில் இன்சுலின் இயக்கத்தினைச் செயலாற்றுவதில், கால்சிய அயனியின் முக்கியப் பங்கினை வலியுறுத்த இன்சுலின் செய்கையினை நகல்படுத்தும் சூழ்நிலைகள், கால்சியம் உட்புகுதலைத் தூண்டுகிறதா என்பதனை அறிவதாகும். ஓபைன் சேர்த்து சோடியம் இறைக்கும் வழிமுறையினைத் தடை செய்வதினால் ஏற்படும் துருவநிலை மாற்றம், கொழுப்புத் தண்டிலிருந்து கால்சிய அயனிகள் வெளியேறுவதைத் தடை செய்தது.[138] இதனால் 3-ஆர்தோ மெதைல் குளுகோசு போக்குவரத்து தூண்டப்பட்டது. மற்றுமொரு ஆய்வில் கதிரியக்க கால்சியத்தினை ($^{45}$ கால்சியம் $^{2+}$) சேமிக்கச் செய்யுபோது, பைருவேட் டிஹைட்ரோஜினேசு இயக்கம் தூண்டப்பட்டது.[178] எலியின் இடையீட்டுச் சவ்வுத்திரையில், சோடியம் குளோரைடின் சம மூலக்கூறு எடையில் டி-மேன்னிட்டால் சேர்த்து முன்னேறும் வகையில் இடப்பெயர்ச்சி செய்யும் போது, 3-ஆர்தோ-மெதைல் குளுகோசு போக்குவரத்தும், கதிரியக்கக் கால்சிய உள்ளுறிஞ்சலும் அதிகரித்தன.[180] இத்தகைய விளைவுகள் கீழே விவரிக்கப்பட்ட உருப்படிவுடன் ஒத்திசைவதாக உள்ளன. அதாவது பால்கொடுக்கும் பிராணிகளின் செல்களின் பிளாசுமா சவ்வில், செல் கால்சிய அயனிகளை மின் வேதிம ஏற்ற இறக்க வாட்டத்திற்கு எதிராக வெளியேற்ற,

சோடியம் கால்சிய அயனிகளின் பரிமாற்ற அமைப்பு துணை புரிகின்றது. கால்சியம் அயனிகளின் வெளியேற்றத்திற்குத் தேவையான சக்தி சோடிய ஏற்ற இறக்க வாட்டத்திலிருந்து (Sodium gradient) பெறப்படுகின்றது.[181] ஓமைனின் எதிர் விளைவாகச் சோடிய அயனிகள் செல்லினுள் அதிகரிப்பது அல்லது அடைகாக்கப்பயனாகும் கலவை நீர்க்கூறில் பொட்டாசிய அயனி நீக்கம் அல்லது வெளி சோடிய அயனிக் குறைவு, கால்சிய அயனிகள் செல்லினுள் புகுவது அதிகரிப்பதை எதிர் பார்க்கலாம். துருவ நிலை மாற்றம், இன்சுலின் இயக்கங்களை (குளுகோசு பயன்பாடு, கொழுப்பு உற்பத்தி மற்றும் சிதைவு) நகல் காட்டுவது, இன்சுலின் தசையிலும் கொழுப்பிலும் மிகையான மின்முனைப்பாக்க மூட்டுவது ஆகிய இரண்டிற்கு மிடையேயுள்ள முரண்பாடு, கால்சிய அயனிகளின் இடை நிலையான பங்கின் மூலம் தீர்க்கப்படலாம். இன்சுலினின் குளுகோசு போக்குவரத்து இயக்கமானது, சில சூழல்களினால் நகல் செய்யப்படுகின்றன. அவையாவன: மின் தூண்டல்,[182,183] வளர்சிதை மாற்றத் தடைமங்களான 2,4 டை நைட்ரோபினால் [182,183] தசைகளைக் குளிர்படுத்தல்.[182] தசைகளிலும்[182] கொழுப்புச் செல்களிலும்[178] அதிகரித்த சவ்வூடு பரவும் மூலக் கூறுகளின் செறிவு கதிரியக்கக் கால்சியப் பாய்ச்சல் அதிகரித்த தசை முறுக்குச்சோதனைகள் மூலம் இச்சூழல்கள், கால்சிய அயனிகள் செல்லினுள் அதிகரிக்கச் செய்கின்றனவென்பது கண்டறியப்பட்டது. இந்த வினைப்பொருட்கள் கால்சிய அயனிகளை என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுலத்திலிருந்தும் குறிப் பாக மைட்டோகான்டிரியாவிலிருந்தும் வெளியேற்ற உதவலாம். வளர்சிதை மாற்றத்தடைமங்கள் முன்னிலையில் உடல்வெளிச் சோதனைகளில் மைட்டோகான்டிரியா கால்சிய அயனிகளை இழந்தது.[185] இதுபோன்று என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுலத்தில் கால்சிய அயனிகளின் உள்ளெடுப்பைத் தடைசெய்யும் வித்தி யம் இன்சுலின் இயக்கத்தின் நகல் காட்டியது.[186] இது மேலும் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில் கால்சிய அயனிகள் உள்ளெடுப்பை அதிகரித்தது.[178]

இன்சுலின் இயக்கங்களில் கால்சியத்தின் பங்கு பற்றிய அதி முக்கியச் சுவையான மூன்றாம் பகுதி ஆய்வானது கால்சிய அயனிகள் பாய்ச்சலில் இன்சுலினின் நேரிடையான விளைவுகள் பற்றியதாகும். ஒரு மூலக்கூறு மோனோஆக்டோடிசைல் பாஸ்பேட் மற்றும் ஸ்டீரிக் அமில ஆடையிலிருந்து (Film) கால்சிய அயனி வெளியேற்றத்தில் இன்சுலின் உதவுகிறதென்றும் [187], கல்லீரல் பிளாசுமா சவ்வுகளிலும்[188, 189] கொழுப்புச் செல், பேய்ச் சவ்வுகளிலும் (Fat cell ghost membrane) [190] கால்சியம் இணைவதைத் தடுக்கிறதென்றும் கண்டறியப்பட்டது. கால்சிய அயனிகள் நீக்கியபிறகு தொடரும் அதிகரித்த செல் சவ்வுகளின் ஊடுருவும் தன்மை பற்றி விரிவாக, மேனரி என்ற ஆய்வாளர் விவாதித்துள்ளார்.[191] கதிரியக்கக் கால்சிய அயனிகள் கொண்டு, முன்னதாகச் சுமை ஏற்றப்பட்ட முழுமையான கொழுப்புத் திசுவில், கதிரியக்கக் கால்சிய அயனிகள் வெளியேற்ற வேகக் கெழுவில் (rate coefficient) ஒரு சிறிய அதிகரிப்பு காணப்பட்டது.[192] கதிரியக்கக் கால்சிய அயனிகளின் முன்சுமை பெறப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில், கதிரியக்கக் கால்சிய அயனிகள் வெளியேற்றம் துரித இடைப்படியில் இருநிமிடங்களுக்குள் பூர்த்தியாகிறது.[193, 194] மெதுவான இடைப்படி 30 நிமிடங்களில் பூர்த்தியாகிறது. இவ்வியக்கங்களுக்குக் கலவை நீர்க்கூறில் கனிம பாஸ்பேட் தேவைப்படுகிறது. [194] இன்சுலின் துரித இடைப்படியில் கால்சிய வெளியேற்றத்தை அதிகரித்தது.[193, 195] இது மெதுவான இடைப்படியினைத் தடை செய்தது. எபிநெபிரின், டைபியூட்டிரைல் சுழல் ஏஎம்பி போன்றவற்றால் தூண்டப்படும் கால்சிய அயனிகளின் வெளியேற்றத்தையும் இன்சுலின் தடை செய்தது.[193] இன்சுலினின் இயக்கங்களான, கொழுப்புச் சிதைவுத் தடை[196], புரதக் கைனேசு இயக்கமுடுக்கல் விகிதம் [196], கொழுப்புச் செல்களில் பாஸ்படேசு இயக்க அதிகரிப்பு போன்றவற்றைப் புரோகெய்ன் (Procaine) நகல் செய்து காட்டியது. இதுபோன்று, இம்மருந்து கொழுப்புச் செல்களில் கால்சிய அயனி வெளியேற்றத்தில் இன்சுலின் விளைவினையும் நகல் செய்து காட்டியது.[198] கொழுப்புத் திசுவின் குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்தில்,

இன்சுலின் விளைவுகளை இன்சுலின் குறைவாக இருக்கும்போது இம்மருந்து அதிகரித்தது. இன்சுலின் அதிகரித்த நிலையில் இம் மருந்திற்கு இவ்வியக்கமில்லை.[197] தசைகளில் கால்சிய அயனி பாய்ச்சலில் இன்சுலின் நேரிடை விளைவு ஏற்படுத்தவில்லை. ஆனால், மிகைத்த சவ்வூடு பரவு மூலக்கூறு செறிவில் இன்சுலின் எலி சோலஸ்-தசையின் முறுக்கை அதிகரித்ததால், செல்லினுள் கால்சிய அயனிகள் அதிகரித்தன, என்பதை உணர முடிகின்றது.[182] இத்தகவல்கள், கால்சிய அயனிகள், இன்சுலின் விளைவுகளைத் தசை மற்றும் கொழுப்புத் திசுக்களில் செயற் படுத்துவதில் முக்கியப் பங்கினை வகிக்கின்றன என்பதை வலி யுறுத்துகின்றன.[135,154,173,174]

இந்த உருப்படிவு கவர்ச்சியாகயிருந்தாலும், பல கண் ணோட்டங்கள் இது ஓர் உண்மை நிலையையொட்டிய தோராயக் கணிப்பாகயிருக்கலாமென்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. ஆரம்ப ஆய்வுகள், கால்சியம் நீக்கிய நிலையிலும்[198], ஈடிடிஏ முன்னிலையிலும்[199], கொழுப்புச் செல்லின் குளுகோசு வளர் சிதை மாற்றத்தில் இன்சுலின் விளைவு பாதிக்கப்படவில்லை யெனத் தெளிவாகத் தெரிவிக்கின்றன. இருந்தாலும், செல்லினுள் உள்ள கால்சிய அளவுகள் கொடுக்கிணைப்பியினால் பாதிக்கப் படவில்லையாதலால் இது ஒரு தீவிர மறுப்பில்லை. ஆனால், இவ்வுருப்படிவு கொண்டு இன்சுலினின் எல்லா வகை இயக்கங் களையும் விளக்குவது கடினமாகும். உதாரணமாக, அதிகரித்த கால்சிய அயனிச் செறிவு இன்சுலின் கொழுப்புச் செல்களில் விளைவிப்பது போல்[73,74,76], பாஸ்போடை எஸ்ட்ரோசு இயக் கத்தினை தூண்டுவது[195,200,201] எதிர்பார்க்கப்பட்டாலும், இச்சூழல், தசையிலும்[202] கொழுப்புச் செல்களிலும்[203]. பாஸ் போரிலேசு இயக்கத் தூண்டலை ஆதரிக்கும். மாறாக, இன்சு லின் முன்னிலையில் இவ்வியக்கம் தடைசெய்யப்படுகின்றது.[50,204] பல ஆய்வு முடிவுகள், செல் கால்சிய அயனி அளவுகளும், கொழுப்புச் செல்களின் கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கத்திற்கும் நேரான தொடர்புயிருப்பதாக தெரிவிக்கின்றன.[59,205-208] சமீ பத்தில் குறிப்பிட்டிருப்பது போல்[209] எதிர் உறவில்லை. இன்சு லினுக்குக் கூருணர்வுடைய சில உயிர் நொதிகளின் கால்சியத்

துக்குரிய எதிர் விளைவு இன்சுலின் விளைவுகளை நகல் செய்து காட்டாமல் எதிர்ப்பதாக உள்ளது. இன்னும் குழப்பத்தில் ஆழ்ந்த அண்மைய ஆய்வானது இன்சுலினுடன் வினைப்படுத்தப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களிலிருந்து பெறப்பட்ட பிளாசுமா சவ்வுகள் சோதனைக்கட்டுப்பாட்டைவிட (Control) 25% அதிகக் கதிரியக்கக் கால்சிய அயனிகளை இணைத்தனவென்பது தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[210] மேலும் கொழுப்புச் செல்லின் பிளாசுமா சவ்வுடன் இணையும் கால்சிய இயக்கத்தில் புரோகெய்ன் பங்கு பெறவில்லை. ஆகவே, இன்சுலின் இயக்கங்களை நகல் செய்து காட்டும் இதன் திறன், கால்சிய அயனி சம அளவு பேணல் விளைவுடன் தொடர்பு கொண்டதில்லை என்பதனை இது உணர்த்துகிறது.[211]

மேலும், என்டோபிளாசமிக் ரெடிகுலம் செறிவுள்ள மைக்ரோசோம் தொகுதி, இன்சுலினுடன் வினைக்குட்படுத்தப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களிலிருந்து பெறப்பட்டபோது, கால்சியம் அயனிகளை மிகுதியாக இணைப்பதாகவும்[212], அதிகச் சுறுசுறுப்பான கால்சிய அயனிப் போக்குவரத்து உடையதாகவும்[213] இருந்தது. இன்சுலின் ஒட்டு மொத்த விளைவாகச் செல் உள்ளே தனித்த கால்சிய அயனி அளவு அதிகரிப்பதற்குப் பதிலாகக் குறையலாமென்று எதிர்பார்க்கப்படுகிறது. அட்டவணை 1, கொழுப்புச் செல்களில் கால்சிய அயனிப் பாய்ச்சலில் இன்சுலின் விளைவுகள் பற்றித் தெரிவிக்கப்பட்ட ஆய்வு முடிவுகள், இத்தகைய ஒவ்வொரு விளைவும் செல் உள்ளே தனித்த கால்சிய அயனிச் செறிவினை எவ்வாறு மாற்றக் கூடுமென்ற எதிர்பார்ப்பினையும் விவரிக்கிறது. மேலும் செல்லின் தனித்த கால்சிய அயனிச் செறிவினை அதிகரிக்கும் மற்றும் குறைக்கும் இன்சுலின் விளைவுகளும் இதில் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன. மேலும் பல ஆய்வுகள் இம்முரண்பாடுகளைக் களையத் தேவைப்படுகின்றன.

கால்சிய அயனி உருப்படிவிற்கு ஆதரவாக உள்ள அறிவுப் பூர்வ காரணத்தில் குழப்பம், தானாகவே கொழுத்த எலிகளின்

கொழுப்புச் செல்கள் இன்சுலின் எதிர்ப்பினைக் காட்டுவதின் விளைவாக ஏற்படுகிறது. இவ்வாறு பெறப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில், இன்சுலின் விளைவுகளான வளர்சிதை மாற்றம் மற்றும் கால்சிய அயனிப் பாய்ச்சல் இவற்றில் மழுங்கிய தன்மை அறியப்பட்டது.[214] இதனால் அறியப்படுவதாவது, கால்சிய அயனிகள் பாய்ச்சலில் இன்சுலின் விளைவு, வளர்சிதை மாற்ற விளைவுகளுடன் நெருங்கிய தொடர்புடையது. ஆனால், சமீப காலங்களில் நடத்தப் பட்ட ஆய்வுகள் இவ்வகைக் கொழுப்புச் செல்களில், 3- ஓர்தோ-மெதைல் குளுகோசு போக்குவரத்தினை இன்சுலின் முடுக்கியதால் இன்சுலின் விளைவுகளை ஏற்படுத்தும் அமைப்பு இயல்பாகயிருக்கிறதென்றும்[215-217], குளுகோசு உட்புகுந்தபிறகு குளுகோசினை ஆக்ஸிஜனேற்றமடையச் செய்யும் வளர்சிதை மாற்ற வழிமுறைகள் திறனிழப்பதால் இன்சுலின் எதிர்ப்பு தோன்றுகிறதென்றும் தெரிவிக்கின்றன. தானாகக் கொழுத்த எலிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில் கால்சிய அயனிப் பாய்ச்சலில் இன்சுலினின் மழுங்கிய விளைவுகள் இரண்டாம் நிலை விளைவுகளாகயிருக்க வாய்ப்பில்லை. சுருங்கக் கூறின், இன்சுலின் சில விளைவுகளைச் செயலாற்றுவதில் கால்சிய அயனிகள் ஈடுபடுகின்றன. இவற்றின் ஒட்டுமொத்தமான விளைவுகளைப் பற்றிய உறுதியான முடிவு பெறுவதற்கு இன்னும் பல ஆய்வுகள் தேவை.

### சுழல் ஏஎம்பி சார்பற்ற பாஸ்பேட் ஏற்றமும் மற்றும் பாஸ்பேட் நீக்கமும்

இன்சுலின் கூருணர்வுடைய செல்களின் பல உயிர் நொதி அமைப்புகள், சுழல் ஏஎம்பியினால் பாதிக்கப்படாத பாஸ்பேட் ஏற்ற வினைமூலம் சகபிணைப்பு மாற்றத்தினால் சீர்செய்யப் படுகின்றனவென்பது தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது. ஏனெனில் பாஸ்பேட் ஏற்றம் மற்றும் பாஸ்பேட் நீக்க வினைகளின் இயல்பான விளைவுத் தோற்றுவிப்பானைக் கண்டறியவும், இவ்வினைகளில் இன்சுலின் விளைவுகளை அறிந்து கொள்ளவும் இவ்வமைப்புகள் மிகமுக்கியமானதாகும்.

**அட்டவணை 1**

கொழுப்புச் செல்களில் கால்சிய அயனிப்பாய்ச்சலில் தெரிவிக்கப்பட்ட இன்சுலின் விளைவுகளும் மற்றும் இதனைத் தொடரக்கூடிய செல்லின் தனித்த கால்சிய அயனி அளவுகளின் எதிர்பார்க்கப்படும் மாற்றங்களும்

| ஆராயப்பட்ட நிலையளவுருக்கள் Parameters | இன்சுலின் விளைவு | சைடோசால் கால்சிய அயனியில் எதிர்பார்க்க படும்மாற்றம் | குறிப்பு அட்டவணை |
|---|---|---|---|
| பேய் சவ்வுடன் கால்சிய அயனி இணைவு | குறைகிறது | அதிகரிக்கும் | 190 |
| பிளாசுமா சவ்வுடன் கால்சிய அயனி இணைவு | அதிகரிக்கிறது | குறையும் | 210 |
| முழுமையான திசுவில் கால்சிய அயனி ஊடுருவும் தன்மை | அதிகரிக்கிறது | அதிகரிக்கும் | 192 |
| பிரித்தெடுக்கப்பட்ட செல்களில் கால்சிய அயனி வெளியேற்றம் | குறைகிறது | அதிகரிக்கும் | 193, 195 |
| என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுலத்துடன் கால்சிய அயனி இணைவு | அதிகரிக்கிறது | குறையும் | 212 |
| என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுலத்தினால் கால்சிய அயனி உள்ளெடுப்பு | அதிகரிக்கிறது | குறையும் | 213 |

இத்தகைய இரு அமைப்புகள் கீழே விவரிக்கப்பட்டுள்ளன.

**கொழுப்புச்செல் சவ்வு பாஸ்பேட் ஏற்றம்**

எலிகளின் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில் குறைந்த அளவில் வெளி ஏடிபி, இன்சுலினால் தூண்டப்பட்ட

6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தைத் தடைசெய்கிறது. ஆனால், அடிமட்ட போக்குவரத்து இயக்கத்தினைத் தடை செய்வதில்லை.[218] இது சமீபத்தில் உறுதி செய்யப்பட்டது.[219] இம்முடிவு குளுகோசு போக்குவரத்து இயக்கத்தினைச் சீர்செய்வதில் சவ்வின் பாஸ்பேட் ஏற்றம் பங்குபெறுகின்றதென்ற கருத்துடன் இசைவதாக உள்ளது. தசைகளிலும்[220–222] கொழுப்புச் செல்களிலும்[223], பறவைகளின் சிவப்பணு அமைப்பிலும்[224, 225] ஆக்ஸிஜனேற்ற நிலையும், ஏடிபி அளவினைக் குறைக்கக் கூடிய வளர்சிதை மாற்றத் தடைமங்களைச் சேர்க்கும் போது, இன்சுலினின் இயக்கமான குளுகோசு போக்குவரத்துத் தூண்டலும் நகல் செய்து காட்டப்படுகின்றன. போக்குவரத்து அமைப்பினைப் பாஸ்பேட் ஏற்றம் செய்தபோது போக்குவரத்து இயக்கம் குறைந்ததாகவும், பாஸ்பேட் நீக்கம் செய்தபோது இவ்வியக்கம் தூண்டப்பட்டதாகவும் 20 வருடங்களுக்கு முன்பே தெரிவிக்கப்பட்டது.[220] மோர்கன் மற்றும் ஒயிட்பில்ட் என்ற ஆய்வாளர்கள் இவ்வுருப்படிவத்தைப் பற்றி மதிப்பாய்வுரை எழுதியிருக்கிறார்கள்.[226] மிக அண்மையில், சாங்க் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களால்[227], இரு குறைந்த மூலக்கூறு எடை கொண்ட கொழுப்புச் செல் பிளாசுமா சவ்வுப் புரதங்கள் (22,000; 16,000), முழுமையான கொழுப்புச் செல்களை காம்மா-32பி-ஏடிபியுடன் சேர்த்து அடைகாத்த போது, பாஸ்பேட் ஏற்றம் அடைந்ததாக கண்டறியப்பட்டது. திறன்மிக்க போக்குவரத்துத் தடைமப் பொருளான புளோரெடின் (Phloretin) இவ்வியக்கத்தினைத் தடை செய்தது.

இவ்வாய்வாளர்கள் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட பிளாசுமா சவ்வினை காம்மா[32] பி-ஏடிபியுடன் சேர்த்து அடைகாத்திடச் செய்தபோது சுழல் ஏஎம்பியினைச் சார்ந்த முறையினால் உண்டாகும் பெப்டைடுகள் கதிரியக்கம் பெற்றிருந்தன. இப்பெப்டைடுகள் டோடெசைல் சல்பேட்–போலி அக்ரிளமைடு ஜெல் மின்னாற் பகுப்பு முறைகொண்டு ஆராயப்பட்டன. சீமைப்பெருச்சாளியிலிருந்து பெறப்பட்ட கொழுப்புச்செல்கள் மிக வறியதாக இன்சுலினுக்கு எதிர் விளைவு காட்டியதுடன்

அதிகரித்த போக்குவரத்து வேகம் கொண்டதாகயிருந்தன. இச்செல்கள், இந்த பெப்டைடுகளை பாஸ்பேட் ஏற்றமடையச் செய்யவில்லை.[227] இன்சுலின், நேராகச் சவ்வில் சேர்த்திடும் போது அல்லது சவ்வுகள் தயாரிப்பதற்கு முன்பு முழுமையான செல்களில் இன்சுலின் சேர்த்திடும்போது எலிக்கொழுப்புச் செல் களில் பிளாசுமா சவ்வினை சுழல் ஏஎம்பியினைச் சார்ந்த அல்லது சுழல் ஏஎம்பியினைச் சாராத பாஸ்பேட் ஏற்ற விளை வினை இன்சுலின் தூண்டவில்லை. ஆகவே, சாங்கும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[227], சவ்வு பாஸ்பேட் ஏற்ற அமைப்பு போக்குவரத்து இயக்கத்தில் ஹார்மோனின் தவிர விளைவுகளைச் செயற்படுத்தாமல், இன்சுலின் கூருணர்வை நீண்ட காலம் சீர்செய்யும் பணியில் ஈடுபடலாமென்று குறிப் பிட்டுள்ளார்கள்.

அண்மையில் இரு ஆய்வுக் குழுக்கள் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச்செல்களில் பாஸ்பேட் ஏற்றவினைகளில், இன்சுலி னின் துரித விளைவுகளைக் கண்டறிந்துள்ளார்கள். சோடியம் டோடிசைல் சல்பேட் போலி அக்ரிலமைடு ஜெல் மின்னாற் பகுப்பு முறையில் கண்டறியப்பட்ட 1,40,000 டால்டன் மூலக் கூறு எடையுள்ள ஒரு கொழுப்புச் செல் புரதமானது, பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவது, இன்சுலின் கொழுப்புச் செல்களுக்குச் செலுத்திய பிறகு அதிகரித்தது. இவ்வினை கொழுப்பு செல்களை பி[32]- ஆர்தோ பாஸ்பேட்டுடன் சமச் சீர்படுத்திய பிறகு தொடர்ந் தது. இவ்விளைவானது, எபிநெபிரினால் ஓரளவு தடைசெய்யப் பட்டது. ஆனால் ஏபிநெபிரின் சுமாராக 60,000 – 65,000 டால்டன் எடைகொண்ட புரதம் பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவதைத் தூண்டியது.[228] இத்தகைய புரதம் பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவதில் ஏபிநெபிரின் விளைவுகளை இன்சுலின் எதிர்த்தது. கொழுப்புத் திசுவிலிருந்து பெறப்பட்ட செல்லற்றச்சாற்றினை இன்சுலினுடன் அடைகாத்தபோது 8-பி-[32] ஏடிபியிலிருந்து கதிரியக்கத் ரத 1,40,000 டால்டன் எடைகொண்ட புரதத்துக்கு கட்டுப்பாட்டு அமைப்பைவிட மிக வேகமாக மாற்றியது.[228] கண்டறியப் பட்ட பாஸ்போ புரதங்களில், இப்புரதம், வேகம் மிக அதிகரித்த

கதிரியக்க பரிமாற்றத்தினைத் (Turnover of label) காட்டியது. ஆனால் பாஸ்பேட் நீக்கத்தில் இன்சுலின் விளைவானது கண்டறியப் படவில்லை.

அங்குரு மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களின் கணிப்பானது இத்தகைய முடிவுகளுடன் இசைவதாக உள்ளன.[229, 230] பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களை இரண்டு மணி நேரத்திற்கு [32]-பி- ஆர்தோ பாஸ்பேட்டுடன் அடைகாத்த பிறகு இன்சுலினுடன் 5 நிமிடம் வினைப்படுத்தும்போது, 1,23,000 டால்டன் மூலக்கூறு எடைகொண்ட புரதம், பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவது குறிப்பிடுமளவு அதிகரித்தது. இப்புரதமானது என்டோபினாசுமிக் ரெடிகுலத்திலும், சைடோபிளாசத் தொகுதியிலும் காணப்பட்டது.[280] 69,000 டால்டன் எடை கொண்ட பெப்டைடுகளும், ஏனைய பெப்டைடுகளும், பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவதை எபிநெபிரின் தூண்டியது. இந்த இயக்கத்தை இன்சுலின் எதிர்த்தது. எப்படியிருப்பினும், 50,000 டால்டன் எடைகொண்ட புரதத்தில், இன்சுலின் இயக்கம் காட்டவில்லை. ஆனால், 1,23,000 டால்டன் எடை கொண்ட புரதத்தில் இன்சுலினும் எபிநெபிரினும் கூட்டு விளைவுகளை உண்டாக்கின. இதிலிருந்து பெறப்பட்ட முடிவானது: எபிநெபிரின் சுழல் ஏஎம்பியினைச் சார்ந்த புரதக் கைனேசு வழியாகக் கொழுப்புச் செல் புரதம் பாஸ்பேட் ஏற்றமடைவதைத் தூண்டுகிறது. இன்சுலின் சுழல் ஏஎம்பி சார்பற்ற இயக்கத்தினை துளவிடுகிறது ஆனால் இரத்தப் பிளாசுமா புரதம் ஒன்றினைப் பாஸ்பேட் ஏற்றம் அடையச் செய்யும் இன்சுலின் இயக்கம் அறியப்படவில்லை.[230, 231] இந்த ஆய்வுகளில் அறிந்து கொள்ளப்பட்ட பாஸ்போ புரதங்களுக்கு உயிரியக்கம் காணப்படவில்லை. பிரித்தெடுக்கப்பட்ட என்டோபிளாசுமிக் ரெடிகுல உறையில், இன்சுலின் துரிதமான கால்சிய அயனிப் போக்குவரத்தைத் தூண்டுவதினால்[213] 1,23,000 டால்டன் எடை பெப்டைடு, கால்சிய அயனிப்போக்குவரத்தினைச் செயற்படுத்துவதில் ஈடுபட்டிருக்கலாமென்பது கவர்ச்சிகரமான, கற்பனை வளமுள்ள சிந்தனையாகயிருக்கலாம். இச்சிந்தனையானது, கவர்ச்சிகரமாக இருப்பதற்கு முக்கியக் காரணமாவது, பல ஆய்வாளர்கள் இதய சால்வரி வாய்ந்த தசை நாரின் சவ்வுகளில் புரதக் கைனேசு

முறைமையின் பாஸ்பேட் ஏற்றம் காரணமாக கால்சிய அயனிகளின் போக்குவரத்து அதிகரித்ததென்று தெரிவித்துள்ளார்கள்.[232, 233] மேலும் கால்சிய அயனிகள்-ஏடிபேசு உயிர் நொதிப் புரதமானது இச்சவ்வுகளில் 1,00,000 டால்டன் என்ற நிறை அளவில் உள்ளது.[234] எவ்வாறிருப்பினும், மேலே விவரிக்கப்பட்ட இன்சுலின் கூருணர்வுடைய பாஸ்பேட் ஏற்றத்திற்கும் கால்சிய அயனிகள் உள்ளடுக்கப்படும் தன்மைக்குரிய தொடர்பு வரையறுத்து முடிவு செய்யப்படவில்லை. மேலும் பல ஆய்வுகள் இத் துறையில் தேவைப்படுகின்றன.

### பைருவேட் டி ஹைடிரோஜினேசு (Pyruvate De hydrogenase)

கொழுப்புச் செல்களின் பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு பல கூட்டுத் தொகுதியாகும். இது மிகத் தீவிரமாக ஆராயப்பட்டுள்ளது. இது சுழல் ஏஎம்பி சார்பற்ற பாஸ்பேட் ஏற்றம், பாஸ்பேட் நீக்கச் சுழற்சியினால் சீர் செய்யப்படுகிறது. இது இன்சுலின் கூருணர்வுடைய அமைப்பாகும். இந்த மைட்டோகான்ட்ரியாவின் உயிர் நொதியானது ஒரு பாஸ்பேட் ஏற்ற வினையினால் தடை செய்யப்படுகின்றது.

இவ்வினையானது, ஏடிபி பாஸ்பேட் வழங்கியாகச் செயற்படும்போது, நெருக்கமாக இணைக்கப்பட்ட புரதக் கைனேசினால் இயக்கப்படுகின்றது.[234–238] பாஸ்பேட் நீக்கமும், இந் நொதியின் இயக்க முடுக்கலும் பாஸ்படேசு என்ற நொதியினால் விளைவிக்கப்படுகின்றது. பாஸ்படேசு நொதியின் இயக்கம் கால்சிய அயனிகள் மைக்ரோ மூலக்கூறு எடை அளவிலும், மக்னீசியம் அயனிகள் பூரிதமடைந்த நிலையிலும் இருக்கும்போது முடுக்கப்படுகிறது.[178, 239, 240] இந்த அமைப்பு சீர் செய்யப்படுவது பற்றிய மதிப்பாய்வுரைகள் சமீபத்தில் பெறப்பட்டுள்ளன.[241–244] கொழுப்புத் திசுக்களில் இன்சுலின் சேர்த்தபோது, கொழுப்புத்திசு கூழ்மத்தில் (homogenate) பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு இயக்கம், துரிதமாக பாஸ்பேட் நீக்கத்தினால் துவக்கம் செய்யப்பட்டது.[245, 249] இந்த இன்சுலின் விளைவு, இக்கூழ்மத்தைப் பைருவேட் டி ஹைட்

ரோஜினேசு பாஸ்பேட், பாஸ்படேசுடன் வினைப்படுத்தும் போது இழக்கப்படுகின்றது. ஏனெனில் இந்த உயிர் நொதி யானது பல கூட்டமைப்பைப் பாஸ்பேட் நீக்கம் பெற்ற இயக்க முள்ள அமைப்பாக மாற்றுகிறது.[178, 248] ஹார்மோன் செலுத்தப் பட்ட திசுக்களிலிருந்து பெறப்பட்ட மைட்டோகான்டிரியா தயாரிப்பில், இன்சுலின் பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு நொதியின் இயக்கத்தைத் தூண்டியது. இந்த ஆதாரம் தெரிவிப்பதாவது, பைருவேட் அல்லது அடினின் நியூக்கிளி யோடைடு மாற்றங்கள் இந்த விளைவுகளைச் செயற்படுத்து வதில் ஈடுபடவில்லை. இன்சுலின் விளைவினைப் பல கூட்ட மைப்புக்குக் கடத்திட கைனேசு அல்லது பாஸ்படேசு அல்லது இரண்டும் ஈடுபடுகிறதா என்பதை அறிந்திட, பல முயற்சிகள் மேற்கொள்ளப்பட்டன. திசுச்சாரத்தின் பைருவேட் டி ஹைட் ரோஜினோபாஸ்பேட் பாஸ்படேசு இயக்கமானது இயல்பான உள்ளீட்டு வினைமப் பொருள் அல்லது 32 பி கதிரியக்கப் பன்றி இதய வினைமப் பொருள் பயன்படுத்தும்போது, இன்சுலினினால் பெருத்த மாற்றமடையவில்லை. இரு ஆய்வுக்குழுக்கள் தனித் தனியாக பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு இயக்கத்தினைப் புளோரைடு கூருணர்வு முறையில், கொழுப்புத்திசுவின் சாரம் முடுக்கும் திறனை இன்சுலின் அதிகரித்ததென்று கண்டறிந்துள் ளார்கள்.[250,251] மிக அண்மையில் பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜி னேசின் பாஸ்பேட் நீக்கத்தை விளைவிக்கும் பாஸ்படேசு நொதி யின் 80% இயக்கம் மைட்டோகான்டிரியாவுக்கு வெளியிலிருப்ப தாகத் தெரிவிக்கப்பட்டது.[252] ஆகவே, உடலில் டி ஹைட்ரோஜி னேசு இயக்கம் சீர் செய்யப்படுவதில், இந்நொதி நேர்த்தொடர்பு கொண்டதாகயிருக்காது. இவ்வாய்வாளர்கள், கொழுப்புத் தண்டுவின் மைட்டோகான்டிரியாவிலும் இதற்கு வெளியிலும் காணப்படும் பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு இயக்கத்தில், இன்சுலின் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதைக் காண முடிய வில்லை. இத்தகைய ஆய்வு முடிவுகளின் முரண்பாட்டுக்குரிய காரணம் தெளிவாகத் தெரியவில்லை.

பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு பாஸ்பேட் பாஸ்படேசின் இயக்கம் கால்சிய அயனிகளால் தூண்டப்படுவதால்[178, 239, 240]

இந்த அமைப்பில், இன்சுலின் விளைவினை மைட்டோகான்ட்ரியாவின் உள்ளேயுள்ள தனிப்பட்ட கால்சிய அயனிகள் செயற்படுத்தலாமென்று முடிவு எடுக்கப்பட்டது.[178] பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு இயக்கம் தூண்டப்பட்ட சூழலில், கதிரியக்க 45 கால்சியம் மைட்டோகான்ட்ரியாத் தொகுதிக்குள் பிணைப்பதில் மாற்றத்தை இன்சுலின் ஏற்படுத்தவில்லை. மிக அண்மையில் மேக்டோனால்டும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[253], கொழுப்பு செல் மைட்டோகான்டிரியாவில் இருவகையான கால்சிய அயனித் தேக்கங்களைக் கண்டறிந்தார்கள். ஒரு தேக்கமானது இடிடிஏ (EDTA) யின் முன்னிலையில் நிலையானதாகவும், மற்றொரு தேக்கம் இத்தகைய கொடுக்கிணைப்பிகளினால் நீக்கப்படுவதாகவும் இருந்தது. இன்சுலின் இடிடிஏ முன்னிலையில் நிலையாக உள்ள கால்சியத் தேக்கத்தினைக் குறையச் செய்து இரண்டாவது நிலையற்ற தேக்கத்தை அதிகரித்தது. ஆனால் மைட்டோகான்டிரியாவின் மொத்த கால்சிய அயனி அளவு மாறவில்லை[253] இத்தகைய ஆய்வுத் தகவல்கள், பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு இயக்கத் தொடர்புடைய இன்சுலின் விளைவுகளில், கால்சிய அயனி பாய்ச்சல் ஈடுபடலாமென்ற வாய்ப்பினைத் தெரிவிக்கின்றன இந்த உருப்படிவினை நிலை நிறுத்த இன்னும் பல ஆய்வு ஆதாரங்கள் தேவைப்படுகின்றன. பைருவேட் டி ஹைட்ரோஜினேசு எதிர்கால ஆய்வுகளுக்கு ஒரு சிறந்த உருப்படிவ அமைப்பாகும்.

**தயோல் ஆக்ஸிஜனேற்ற-ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்க உருப்படிவம் (Thiol Redox model)**

நீண்ட காலமாகத் தசைகளிலும்[254, 255] கொழுப்புச் செல்களிலும்[251, 256–258] குளுகோசுப் போக்குவரத்தில் இன்சுலின் தூண்டல் செல்களின் சல்ப்ஹைடிரில் தொகுதிகளின் நிலைகுலைவுக்குக் கூருணர்வு கொண்டதென அறியப்பட்டது. தசைகளிலும்[254], கொழுப்புச் செல்களிலும்[54, 25] சில சூழல்களில் அடிமட்ட போக்குவரத்து இயக்கம் சல்ப்ஹைடிரில் தடைமத்தால் பாதிக்கப்படவில்லை. ஆனால் இன்சுலின் தூண்டல் முற்றிலும் தடை செய்யப்பட்டது. முந்தைய ஆய்வுகள் பேரா-குளோரோமெர்க்குரி பென்சீன் குறைந்த செறிவிலும்[256] அல்லது

என்-எதைல் மேலிமைடு (N—Ethylmaleimide)[257] கொழுப்புச் செல்களில் குளுகோசு உட்புகுவதைத் தூண்டின என்று தெரிவித்தன. ஆனால், உண்மையான போக்குவரத்து இயக்கத்தினை அளவிடுவதற்குப் பதிலாக குளுகோசின் வளர்சிதை மாற்றம் அளவிடப்பட்டது. பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில் வளர்சிதை மாற்றமடையாத சர்க்கரையான 3-ஆர்தோ- மெதைல் குளுகோசுப் போக்குவரத்தில் குறிப்பிடும் அளவு தூண்டல் விளைவிக்கப்படவில்லை.[24,25] சல்ப் ஹைட்ரில் தடைக்கு இன்சுலின் வினைவின் கூருணர்வு போக்குவரத்துத் தூண்டலை மட்டும் சார்ந்ததாக இருக்கலாம். ஏனெனில், ஓர் ஆய்வில் என்-எதைல் மேலிமைடு, 6-கார்பன் சர்க்கரை போக்குவரத்தில் இன்சுலின் இயக்கத்தினைத் தடை செய்ததென்றும், கிளைகோசன் சின்தேஸ் இயக்கத்தினைத் தடை செய்யவில்லையென்றும் அறியப்பட்து.[259]

பல முக்கிய ஆய்வுகளின் அடிப்படையில், கொழுப்புச் செல்களின் 6-கார்பன் சர்க்கரை போக்குவரத்தில் இன்சுலின் தூண்டல் சில சவ்வு சல்ப்ஹைறட்ரில்களை டை சல்பைடாக ஆக்ஸிஜனேற்றமடையச் செய்வதால், நிகழலாமென்று, அனுமானிக்கப்பட்டது.[24,25] 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்து அல்லது இந்த அமைப்பினைச் சீர்செய்யும் உதிரி ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்கப்பட்ட நிலையானது இயக்கமற்ற நிலையிலிருப்பதாகவும் இதனை டை சல்பைடு நிலைக்கு ஆக்ஸிஜனேற்றம் செய்யப் படும்போது குளுகோசு போக்குவரத்து இயக்கம் எழுப்பப்படுவதாகவும் அனுமானிக்கப்பட்டது. இந்த உருப்படிவத்திற்கு ஆதரவு நல்கும் வகையில் சல்ப் ஹைறட்ரில்களுடன் மிகவும் இணைவுள்ள ஆக்ஸிஜனேற்றிகளாக ஹைட்ரஜன் பெர் ஆக்ஸைடு, டை அமைடு போன்றவை இன்சுலின்கள் விளைவான, குளுகோசுப் போக்குவரத்துத் தூண்டலை, நகல் செய்து காட்டினவென்றும், ஆனால் ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்கிகள், போக்குவரத்து இயக்கத்தைத் தடை செய்தனவென்றும் கண்டுபிடிக்கப்பட்டன.[23-25] கொழுப்புச் செல்களில் ஹெக்கோசு (Hexose) போக்குவரத்தினைத் தூண்டும் பாலி அமீன்களின் செயல் திறன் ஆல்புமின் தாங்கலில் தூய்மைக்

கேடான அமைன் ஆக்ஸிடேசு இயக்கம் தோற்றுவிக்கும் ஹைட்ரஜன் பெர் ஆக்ஸைடினால் இரண்டாம் தர விளைவென்று சமீபத்தில் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது[260] கொழுப்புச் செல்களை 1 மில்லி மோலார் என்-எதைல் மேலிமைடுடன் அடைகாத்தபோது இன்சுலின் அல்லது ஹைட்ரஜன் பெர் ஆக்ஸைடு விளைவிக்கும் 6-கார்பன் சர்க்கரை போக்குவரத்துத் தடை செய்யப்பட்டது ஆனால் முன்னதாகவே இவ்வேதிமங்களுடன் வினை செய்து முடுக்கப்பட்ட இயக்கமானது, இவ்வமைப்பினை என்-எதைல் மேலிமைடுத் தடையிலிருந்து பாதுகாத்தது.[24-25] போக்குவரத்து இயக்கத்தில் இன்சுலினுக்கும் என்-எதைல் மேலிமைடுக்குமுள்ள பின்னிய செயல்விளைவு, இன்சுலின் ஏற்பிகளின் கூட்டுறவுக்கு அப்பாலுள்ள நிகழ்வுகளின் காரணமாக விளையலாம்[24,25] இரு ஆய்வு முடிவுகள், சல்ப்ஹைட்ரில்களைத் தடை செய்வது செல்களின் மேல் தளத்திலுள்ள ஏற்பிகளுடன் இன்சுலின் குறிப்பாக இணையும் இயக்கத்தினைப் பாதிக்கவில்லையென்று குறிப்பிட்டன[261,262] ஆகவே இவ்வியக்கங்களில் பங்கு கொள்கிற முக்கியச் சவ்வின் சல்ப்ஹைட்ரில்கள், இன்சுலின் இயக்கத்தினைக் கடத்துகிற குறியுடன் தொடர்பு கொண்டிருக்கலாம் அல்லது குறிக்கு எதிர்ச்செயலைக் காட்டும் போக்குவரத்து அமைப்புடன் தொடர்பு கொண்டிருக்கலாம் இது நிகழக்கூடிய வாய்ப்பாகும்.

இன்சுலினால் போக்குவரத்து இயக்கம் முடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களில், என்-எதைல் மேலிமைடு சேர்த்தபோது, செல்களை ஹார்மோன் நீங்க நன்கு கழுவிய பிறகும் போக்குவரத்து வேகம் குறைந்து கட்டுப்பாட்டு நிலைக்குத் திரும்புவதை இது தடுத்தது.[42,25] இவ்வாறாக, போக்குவரத்து அமைப்பின் இயக்கம் சல்ப்ஹைட்ரில் வினைமப் பொருட்கள் சேர்ப்பதற்கு முன்பு எந்த அளவில் இருந்ததோ அதே அளவில் என்-எதைல் மேலிமைடு நிலைப்படுத்தியது அல்லது சிறைப்படுத்தியது. எல்மேன்-வேதிமக் கூட்டுக்கலவை துருவ ஏற்றம் மிக்கதாகவும் இது குறிப்பாகவும் மற்றும் மீளக்கூடிய தன்மையிலும் சல்ப்ஹைட்ரில் தொகுதிகளுடன் வினைபுரிகிறது. இதனால்

பல்வகையான டைடசல்பைடுகள் உண்டாகின்றன. இக்கூட்டுக் கலவையானது, கொழுப்புச் செல்களின் 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்தில் இன்சுலின் விளைவுகளை மீளக்கூடிய வகையில் தடை செய்தது[25] என்-எதைல் மேலிமைடுக்கு மாறாக இந்த சல்ப்ஹைட்ரல் இயக்கியானது, ஹார்மோன் நீக்கிய பிறகு தொடரும் போக்குவரத்து இழப்பினைத் தடை செய்யவில்லை. இது தெரிவிப்பதாவது: செயல் முடுக்கல் மற்றும் இழப்பு முறைகளில் தனித்தனியாக சல்ப்ஹைட்ரில்கள் பங்கு கொள்ளலாம். இன்னொரு முக்கியக் கேள்வியாவது: போக்குவரத்து ஊக்குவிப்பில் புதிய கிரியாஊக்கி இயக்கமுள்ள சுமை-தாங்கிப் புரதம் உற்பத்தி செய்யப்படுகிறதா அல்லது குறைந்த வினைத்திறனுள்ள (low Vmax) அமைப்பு அதிக வினைத்திறனுள்ள (high Vmax) வடிவமாக மாற்றப்படுகிறதாவென்பதாகும். போக்குவரத்து இயக்கத்தை என்-எதைல் மேலிமைடு, அடிமட்ட நிலையிலோ அல்லது இயக்கமுள்ள நிலையிலோ நிலைப்படுத்துவதால்போக்குவரத்து அமைப்பின் பண்புகளை,இதனைச் சீர்செய்யும் வழிமுறைமை தலையீடு இல்லாமல் ஆய்வு செய்யமுடிந்தது. இதுபோன்ற ஆய்வின் வாயிலாக சமீபத்தில் ஊக்குவிக்கப்பட்ட போக்குவரத்து அமைப்பானது அடிமட்ட போக்குவரத்து அமைப்பிலிருந்து வேறுபட்ட தனித்த பண்புகளைப் பெற்றிருந்ததென்றும், இது சல்ப் ஹைட்ரில் தடைமத்தைவிட சைட்டோசாலாசின் பி (cytochalasin 'B') தடைக்குக் கூருணர்வு கொண்டதாகயிருந்தனவென்று கண்டுபிடிக்கப்பட்டது.[163] இக்கணிப்பானது வேதிம அடிப்படையில் தனிப்பட்ட குறைந்த வினைத்திறனும் மற்றும் அதிக வினைத்திறனும் கொண்ட அமைப்பு வகைகள் பற்றி புனைக்கோளுடன் இசைவதாக உள்ளது. ஆனால் இது இப்புனைக்கோளை மெய்ப்பிக்கவில்லை.

கொழுப்புச் செல்களில் பெறப்பட்ட பல முடிவுகள் மற்றைய செல்களிலும் உறுதி செய்யப்பட்டன. ஹைட்ரஜன் பெர் ஆக்ஸைடு, மெதிலின் நீலம், வைட்டமின் கே-5 போன்றவை சோதனைக் குழாயில் வளர்க்கப்பட்ட இணைப்புத்திசுவின் இழைநாறு உண்டாக்கும் முதிராத செல்களில் (cultured fibroblasts), 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்கு

வரத்து இயக்கத்தினைத் தூண்டின. தைமோசைட்டுகளில் அமினோ அமிலங்கள் உட்செல்லும் இயக்கத்தினை இன்சுலின் தூண்டியது. மேலும் இதனைக் காம்மா கதிர்வீச்சின் தீய விளைவுகளிலிருந்து இன்சுலின் பாதுகாத்தது.[264] இந்தச் செல்களில் இன்சுலின் சேர்த்தபோது பேரா–குளோரோ கதிரியக்க மெர்குரி பென்சீன் சல்போனேட்டுடன் வினைபுரியும் சல்ப்ஹைட்ரில் தொகுப்பு எண்ணிக்கை 20 விழுக்காடு குறைந்தது.[264] இவையும் ஏனைய கணிப்புகளும்.[264] இன்சுலின் வழிப் படுத்தும் சவ்வு சல்ப் ஹைட்ரில்களின் ஆக்ஸிஜனேற்றம், தைமோசைட்டில் அமினோ அமிலப் போக்குவரத்தினை ஊக்கு விக்கலாமென்று தெரிவிக்கின்றன. இது கொழுப்புச் செல்களின் 6-கார்பன் சர்க்கரை போக்குவரத்து செக் உருப்படிவத்துடன் (Czeck model)[263] ஒத்துள்ளது. இந்த இரு அமைப்புகளிலிருந்தும் பெறப்பட்ட முடிவுகளும் தசையிலிருந்து பெற்ற கணிப்பும் [254] ஆச்சரியப்படும் வகையில் ஒத்ததாக உள்ளன. இவை தெரிவிப்பதாவது: சவ்வுப் போக்குவரத்தின் இன்சுலின் விளைவில் சவ்வு சல்ப்ஹைட்ரில்களின் பங்கு ஒரு பொதுவான நிகழ்ச்சியாகும். சவ்வின் முக்கிய உதிரி/உதிரிகளை பிரித்தெடுத்து அமைப்புகளைத் தெளிவுபடுத்துவது இப்பிரிவு வளர்ச்சிக்கு உதவும்.

**பாஸ்போலிபிடுகளின் உற்பத்தி–சிதைவு பற்றிய மதிப்பீடு**

பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கொழுப்புச் செல்களைப் பாஸ்போலைபேசு உயிர் நொதியுடன் வினைக்குட்படுத்தும்போது இன்சுலினால் தோற்றுவிக்கப்படும் விளைவுகளை ஒத்த, 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்து மற்றும் கொழுப்பு சிதைவு மாறுபாடுகள் தோன்றுகின்றன.[37, 165, 266] கொழுப்புச் செல்களின் வளர்சிதை மாற்றத்தில் இன்சுலின் தோற்றுவிக்கும் விளைவுகளைப் பல ஊக்கிகள் நகல் செய்து காட்டுவதால் இத்தகவலை விளக்குவது கடினமாக உள்ளது. இன்னொரு அணுகு முறையாவது, பாஸ்போலிபிடுகள் சவ்வின் அமைப்பில் பங்குபெறுவதால் இவைகள் இன்சுலின் விளைவுகளைச் செயற்படுத்தலாமென்பதாகும். கொழுப்புத்திசுவினை [32]பி–ஆர்தோ

கதிரியக்க பாஸ்பேட்டுடன் அடைகாத்தபோது 4 பாஸ்போலி பிடுகள் கதிரியக்கம் பெற்றன. அவ்வையாவன: பாஸ்படைடில் கோலின், பாஸ்படைடில் இனாசிட்டால், பாஸ்படைடிக் அமிலம், பாஸ்படைடில் கிளிசரால்.[267] இன்சுலினுடன் அடை காத்தபோது இந்த நான்கு பாஸ்போலிபிடுகளும் மிகையான கதிரியக்கம் பெற்றன. இவைகளில் பாஸ்படைடில் இனாசிட் டால் மிக அதிகம் இயக்கம் பெற்றது. மேலும் சமீபத்தில், முழுமையான செல்களைக் கதிரியக்க பாஸ்பேட்டுடன் அடை காத்த போது இன்சுலின் பல பாஸ்போலிபிடுகளின் கதிரியக் கத்தை அதிகரித்ததெனக் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது.[268] இவ் வாய்வுகளில் பாஸ்படைல் எதனாலமின், பாஸ்படைடில் இனா சிட்டால் போன்ற பாஸ்போலிபிடுகளின் குறிப்பிட்ட கதிர் இயக்கங்களை (Specific radioactivity) இன்சுலின் 5 மடங்கு அதிகரித்தது. ஆனால் மற்றைய பாஸ்போலிபிடுகள் குறைவாக மாற்றம் காட்டின.

இவ்வாய்வுகளின் ஏற்பட்ட பெரிய இடையூறு: இச்சூழல் களில் இன்சுலின் ஏடிபியின் குறிப்பிட்டக் கதிரியக்கத்தினை அதிகரித்தது.[268, 269] ஆகவே, பாஸ்போலிபிடுகளின் கதிரியக் கத்தின் விளைவுகளை இந்த நிகழ்ச்சிக்குப் பிறகு தோன்றும் இரண்டாம் நிலை விளைவுகளா என்பது தெளிவாகத் தெரிய வில்லை. இந்த இடையூற்றை அகற்றும் முயற்சியில் தூய்மை யாக்கப்பட்ட கொழுப்புச்செல் பிளாசுமா சவ்வுகள் கதிரியக்கக் கொழுப்பு அமிலங்களுடன் வினைப் படுத்தப்பட்டு பாஸ்போ லிபிடுகளில் கதிரியக்கம் புகுவதில் இன்சுலின் விளைவுகள் ஆராயப்பட்டன.[270] கொழுப்புச் செல்கள் இன்சுலினுடன் அல்லது இன்சுலினில்லாமல் 10 நிமிடங்கள் வினைப்படுத்திய பிறகு இவை கதிரியக்க பால்மிடேட்டுடன் 30 நிமிடங்கள் அடைகாக்கப்பட்டன. பிறகு இவற்றின் பிளாசுமா சவ்வுகள் தயாரிக்கப்பட்டன. பாஸ்போலிபிடுகள் குளோராபார்ம், மெத னால் (2:1) கலவை கொண்டு பிரித்தெடுக்கப்பட்டன. இவை இரு பரிமாண மெல்லியம் படுகை நிறமி பிரிப்பான் முறை (two-dimensional thin layer chromotography) கொண்டு பிரிக்கப்

பட்டன.[270] ஒவ்வொரு பிரிந்த சேர்மத்தின் இடமும் கதிரியக் கத்திற்காக மதிப்பீடு செய்யப்பட்டது. 6 ஆய்வுச் சோதனை களில், இன்சுலின் பாஸ்படைட்டில் இனாசிட்டாலின் கதிரியக் கத்தைக் குறிப்பாக உயர்த்தியதென்றும் ஓரளவு பாஸ்படைடில் செரின் கதிரியக்கத்தையும் அதிகரித்ததென்று கண்டுபிடிக்கப் பட்டது. இது போன்ற சோதனையில் ஒலியேட் பயன்படுத்தும் போது பாஸ்படைடில் இனாசிட்டால் கதிரியக்கத்தை மட்டும் இன்சுலின் அதிகரித்தது. இந்த விளைவுகள் குழப்பமுடைய தாக உள்ளன. ஏனெனில் பாஸ்படைடில் இனாசிட்டாலின் உற்பத்தி: சிதைவு நிகர அளவு (turnover) பல செல்களின் இயக்கங்களைச் சீர் செய்வதில் பங்கு பெறலாமென்ற வாய்ப் பினை அண்மையில் எழுதப்பட்ட மதிப்பாய்வுரை தெரிவிக் கின்றது.[271] செக் என்ற ஆய்வாளரும்[272], பாஸ்போலிபிடு களை வெளியிலிருந்து முழுமையான செல்களுடன் சேர்த்த போது, 6-கார்பன் சர்க்கரைப் போக்குவரத்து இயக்கம் இன்சு லின் தூண்டும் அளவுக்கு முடுக்கப்பட்டதென்றும் தெரிவித் துள்ளார். இன்சுலினுக்குச் செல்களின் எதிர்ச்செயல்களை வெளிப்படுத்துவதில், சவ்வுகளின் பாஸ்போலிபிடுகளின் பங் கினைப் பற்றிய ஆய்வு நிறைவு தருவதாக அமையும்.

**REFERENCES:**


1. Lundsgaard, E. Ups. Larfor, Forh., *45*; 143-152 (1939).
2. Levine, R., Goldstein, M., Klein, S., Huddlestun, B., J. Biol. Chem,; *179*: 985-986 (1949).
3. Park, C.R , Bornstein, J., Post, R.L.; Am. J. Physiol.; *182*: 12-16 (1955).
4. Dieterle, P., Birkner, B., Gmeiner; K.H., Wagner, P., Erhadt, F., Henner, J., Dieterle, C; Horm. Metb. Res., *5*: 316-322 (1973).
5. Koivisto, V.A., Felig, P.; Engl. J. Med., *298*: 79-83 (1978).
6. Szabo, O., Szabo, A.; Diabetes, *24*: 328-336. (1975).
7. Haveankova, J., Schmechel, D., Roth, J., Brownstein, M.; Proc. Natl, Acad, Sci, U.S.A., *75*: 5737 -5741 (1978).
8. Lawrence, J.C., Larner, J.; J. Biol. Chem., *253*: 2104-2113 (1978).
9. Hershro, A., Mamont, P., Shields, R., Tomkins, G.M., Nature (New Biol)., *232*: 206-211 (1971).
10. Kono, T.; J. Biol. Chem , *244*: 1772-1778 (1969).
11. Kono, T., J. Biol. Chem., *244*: 5777-5784 (1969).
12. Czech, M.P., Fain, J.N., Endocrinology., *87*: 191-194 (1970).
13. Cuatrecasas, P.; J. Biol. Chem., *246*: 6522-6531 (1971).
14. Jacobs, S., Shechter, Y., Bissell, K., Cuatrecasas, P., Biochem, Biophys. Res. Commun., *77*: 981-988 (1977).

15. Gammeltoft, S , Gliemann, J,; Biochem, Biophys: Acta,; *320*: 16–32 (1973).

16. Gliemann, J., Gammeltoft, S., Vinten, J.; J. Biol. Chem., *250*: 3368-3374 (1975).

17. Crofford, O.B.; J. Biol. Chem., *250*: 7089–7092 (1975).

18. Kono, T., Barham, F.W.; J.Biol. chem., *246*: 6210-6216 (1971).

19. Miller, T.B., Larner, J., Proc. Nall Acad, Sci. U.S.A., *69*; 2774–2777 (1972).

20. Lawrence, J.C., Larner, J., Kahn, C.R., Roth, J; Mol. cell. Biochem., *22*: 153–157 (1978).

21. Fain, J.N., Kovacev, V.P., Scow, R.O., Endocrinology, *78*; 773-778 (1966).

22. Czech, M.P., Lawrence, J.C., Lynn, W.S., J. Biol. chem., *249*: 1001–1006 (1974).

23. Czech, M.P. Lawrence, J.C., Lynn, W.S., J. Biol. chem., *249*: 5421-5427 (1974).

24. Czech, M.P. Lawrence, J.C; Lynn, W.S; Proc. Natl. Acad. Sci. USA; *71*, 4173–4177 (1974).

25. Czech, M.P; J. Biol. Chem. *251*; 1164-1170 (1976).

26. Lockwood, D.H; Lipsky, J.J; Meronk, F.Jr. East, L.E; Biochem. Biophys. Res. commun; *44*: 600-607 (1971).

27. Lockwood, D.H; East, L.E; J. Biol. chem; *249*: 7717–7722 (1974).

28. Clausen, T; Elbrink, J; Martin, B.R; Acta Endocrinol; *191*: 137-143 (1974).

29. Carter, J.R, Martin, D.B; Biochem. Biophys. Acta, *177*: 521-526 (1969).

30. Minemusa, T; Gofford, O.B; J. Biol. chem. *244:* 5181-5188 (1969).

31. Fain, J.N; In Prostaglandin symposium of the Worcester foundation for Exptl. Biol. ed. P.W. Ramwell J.E. Shaw, pp. 67-77 New York (1968).

32. Czech, M.P; Lynn, W.S; Biochim Biophys. Acta; *297:* 368-377 (1973).

33. Czech, M.P. Lawrence, J.C. Jr. Lynn, W.S; J.Biol. Chem. *249:* 7499-7505 (1974).

34. Cuatrecasas, P; J.Biol.chem. *248;* 3528-3534 (1973).

35. Katzen, H.M. Soderman, D.D. Biochemistry *14:* 2293-2298 (1975).

36. Kono, T. Barham, F.W. J. Biol. chem. *247:* 6204-6209 (1971).

37. Rodbell, M. J. Biol. *241:* 130-139 (1966).

38. Rosenthal, J.W; Fain, J.N; J. Biol. chem. *246:* 5888-5895.

39 Cuatrecasas, p. Illiano, G; J. Biol. chem. *246:* 4938-4946 (1971).

40. Larner, J. Villar-palasi, C. Goldberg, N.D; Bishop, J S; Huijing, F; Wenger, J, I. Sasko, H. Brown, N.E; - In control of Glycogen Metabolism ed. W.J. Whelan, pp-1-18. London. (1968).

41. Schlender, K.K; Wei, S.H. Villarpalasi, C; Bioclin. Biophys. Acta *191;* 272-278 (1961).

42. Bishop J.S. Larner, J; Biochim. Biophys. Acta: *171:* 374-377 (1969).

43. Sutherland, E.W. Robinson, G.A; Pharmacol. Rev. *18:* 145-161 (1966).

44. Miller, R.E., Miller E.A., Fredhdm, B.B., Yellin, J.B., Eichner, R.D., Mayer, S.E., Steinberg, D, Biochemistry, *14*: 2481-2488 (1975).

45. Miller E.A., Fredhdm B.B., Miller, R.E., Steinberg, D., Mayer, S.E., Biochemistry. *14*: 2470-2480 (1975).

46. Jefferson, L.S., Exton, J.H., Butcher, R.W., Sutherland, E.W., Park, C.R., J. Biol. chem., *243* 1031-1038 (1968).

47. Exton, J.H., Lewis: S.B., Ho, R.J., Robinson. G.A., Park, C.R.; Ann. NY Acad. Sci., *185*: 85-100 (1977).

48. Siddle, K,, Kane-Magaire, B., Campbell, A.K., Biochim. J., *132*: 765-773 (1973).

49. Butcher, R.W., Baird, C.E., Sutherland, E.W., J.Biol. chem., *243*: 1705-1712 (1968).

50. Jungas, R.L.; Proc. Natl. Acad. Sci USA, *56*: 757-763 (1966).

51. Fain, J.N., Cylic Nucleotide Res. *1*: 359-366 (1975).

52. Gaig, J.W., Rall, T.W., Larner. J.; Biochim: Biophys. Acta, *177*: 213-219 (1969).

53. Goldberg, N.D., Villar-Palasi, C., Sasko, H., Larner, J,; Biochim. Biophys Acta, *148*: 665-672 (1967).

54. Illiano, G., Tell, G.P.G., Siegel, M.I., Cuatre-casas, P.; Proc. Natl, Acad, Sci. USA, *70*: 2443-47 (1973).

55. Shafrin, E., ed. Contemporary Topics in the study of Diabetes and Metabolic Endocrinology. Jerusalem; *250* pp. (1975).

56. Fain, J.N., Birmbaum, M.J., Pointer, R.H., Butcher, F.R., In Hormonal Receptors in Digestive tract physiology, ed, G.R. Rosselin, (In press). (1977).

57. Bishop, J.S., Larner, J.; J.Biol. chem., 242, 1355-1356 (1967).

58. Mackrell, D.J., sokal, J.E.; Diabetes, *18*: 724-732. (1969).

59. Park, C.R., Lewis. J.B., Exton, J.H., Diabetes *21*: Suppl 2, 439-446 (1972).

60. Wagle, S.R., Ingebretsen, W.R, Jr., Sampson, L., Biochem. Biophys, Res. Commun; *53*: 937-943 (1973).

61. Mondon, C.E., Mortinore, G.E.; Am. J. physiol.; *212*: 173-178 (1967).

62. Mortimore, G.E., King, E.Jr., Mondon, C.E., glinsmann, W.H.; Am. J. physiol., *212*: 179-183 (1967).

63. Glinsmann, W.H., Mortimore, G.E., Am. J. physiol., *215*: 553-559 (1968).

64. Exton, J.H., Park, C.R.; Handb. Physiol., Sect. 7: Endocrimol, *1*: 437-455 (1972).

65. Pilkis, S.J., claus, T.H., Johnson, R.A., Park, C.R.; J. Biol, chem., *250*: 6528-6336 (1975).

66. Claus, T.H., Pilkis, S.J.; Biochem. Biophys. Acta, *421*:246-262 (1976).

67. Davidson, M.B., Berliner, J.A., Am. J. physiol., *227*: 79-87 (1974).

68. Sherline, P., Lynch, A., Glinsmann, W.H.; Endocrinology *91*: 680-690 (1972).

69. Tolbert, M.E.M., Butcher, F.R , Fain, J N., J. Biol. chem., *248*: 5685-5692 (1973).

70. Illiano, G., Cuatrecasas, P., Science, *175*: 906-908 (1972).

71. Hepp, D.K , Renner,; R.; FEBS Lett., *20*: 191-194 (1972).

72. House, P.D.R., Poulis, P., Weidemann, M.J.; Eur. J. Biochem., *24*: 429-437 (1972).

73. Loten, E.G., Sneyd, J.G.T., Biochem. J., *120*: 187-193 (1970).

74. Manganielle, A., Vaughan, M , J. Biol. chem. *248*: 7164-70 (1973).

75. Zinman, B., Hollenberg, C.H.; J. Biol chem, *249*: 2182-2187 (1974 .

76 Kono, T., Robinson, F.W., Sarver, J.A.; J. Biol. chem., *250*: 7826-7835 (1976).

77. Pilkis, S.J., Exton, J.H., Johnson, R.A., Park, C.R.; Biochem. Biophys. Acta, *343*: 250-267 (1974).

78. Pohl, S.L., Birnbau, er, L., Rodbell, M.; J. Biol chem, Biophys, Acta, *302*: 329-337 (1973) chem, *246*: 1849-1856 (1971).

79. Thompson, W J., Williams, R.H., Little, S A., Biochem, Biophys, Acta., *302*: 329-337 (1973).

80. Rosselin, G., Freychet, P.; Biochem. Biophys. Acta., *304*: 541-551 (1973).

81. Desai, K., Hollenberg, C.H.; Israel J. Med. Sci. *11*: 540-550 (1975).

82 Lurner, J.; Diabetes 21 (Suppl 2): 428-438 (1972).

83. Ramussen, H., Goodman, D.B.P., Tenenhouse, A.; Git. Rev, Biochem. *1*: 95–148 (1972).

84. Berridge, M.J., Adv, cyclic Nucleotide Res. *6*: 1–98 (1975).

85. Friedmann, N., Park, C.R.; Proc. Natl, Acad., Sci, USA *61*: 504-508 (1968).

86. Friedmann, N., Rasmussen, H., Biochem, Biophys, Acta.; *222*: 41-52 (1970).

87. Friedmann, N.; Biochem, Biophys, Acta. *274*: 214-225 (1972).

88. Dambach, G., Friedmann, N, Biochem, Biophys Acta., *332*: 374–386 (1974).

89. Dambach, G., Friedmann, N., Biochem, Biophys. Acta., *367*: 366–370 (1974).

90. Fain, J N., Butcher. F.R., J. cyclic Nucleotide Res. *2*: 71–78 (1976).

91. Vydelingam, N., Kissebah, A.H., Wynn, V., Sampson, A.; Diabetologia., *11*: 382. (1975).

92. Pointer, R.H., Butcher, F.R., Fain, J.N., J. Biol, chem., *251*: 2987-2992 (1976).

93. Pinkett, M.O., Perlman, R.L.; Biochem, Biophys. Acta, *399*: 473-477 (1975).

94. Tarui, S., Saito, Y., Figimoto, M., Okabayashi, T.; Arch. Biochem, Biophys, *174*: 192–198 (1969).

95. Walaas, O., Walaas. E., Wick, A.N.; Diabetdogia, *5*: 79-87 (1969).

96. Briggs, A.P., Koenig I., Doisy, E.A.; Weber, J.; J. Biol. chem., *58*: 721-730 (1924).

97. Harrop. G A. Jr., Benedict, E.M., J. Biol. chem., *59*: 683-697 (1924).

98. Stadie, W.C., Yale. J. Biol Med., *16*: 539 (1944).

99. Mortimore, G.E., Am. J. physiol., *200*: 1315-1319 (1961).

100. Kesters, P.J., Haxhe, J.J., Lambottle, L., Lambottle, C.; Metabolism, *12*; 941-950 (1963).

101. Glinsmann, W.H. Mortimore, G.E.; Am. J. Physiol; *215*: 553-559 (1968).

102. Williams, T.F.; Exton, J.H., Friedmann, N., Park, C.R.; Am. J physiol; *221*: 1645-1651 (1971).

103. Willebrands, A.F., Groen, J. Kamminga C.E., Blickman, J.R.; Science, *112*: 277-279 (1950).

104. Smillie, L.B., Manery, J.F., Am. J. Physiol., *198*: 66-77 (196)).

105. Gourley, D.R.H.; Am. J. Physiol.; *200*: 1320-1326 (1960).

106. Greese, R., Northover, J.; J. Physiol. London, *155*: 343-357 (1961).

107. Regon, T.J., Frank, M.J , Lehan, P.H., Hellèms, H C.; Am. J. Physiol.; *205*: 790-794 (1963).

108. Gourley. D.R.H.; Bethea, M.D.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *115*: 821-823 (1964).

109. Touabi, M., Jeanren and, B.; Biochem, Biophys, Acta., *202*: 486-495 (1970).

110. Bihler, I., Jeanrenaud, B.; Biochem. Biophys. Acta., *202*: 496-506 (1970).

111. Walaas, O., Walaas, E., Wick, A.N.; Diaketdogic, 5;79-87 (1969).

112. Sovkar, A.K., ottaway, J.H., Biochem, J., *84*: 57 (1962).

113. Kaji, H., Parl, C.R., Fed. proc., *20*: 190 (1961).

114. Hepp, D., Challones, D.R., Williams, R.H., J. Biol, chem, *243*: 4020-4026 (1968).

115. Weber, A., Murray, J.M.; Physiol. Rev., *53*: 612-673 (1973).

116. Hubbard, J.I.; Physiol, Rev., *53*: 674-723 (1973).

117. Petersen, O.H., Physiol, Rev.; *56*: 535-577 (1976).

118. Zierler, K.L.; Science, *126*: 1067-1(68 (1951).

119. Zierler, K.L.; Am. J. Physiol., *197*: 524-526 (1959).

120. Zierler, K.L.; Am. J. Physiol., *198*: 1066-1070 (1960).

121. Beigelman, P.M., Hollander, P.B.; Proc. soc. Exp. Biol. Med.; *116*: 590-595 (1962).

122. Beigelman, P.M., Hollander, P.B; Diabetes, *12*: 262-267 (1963).

123. Beigelman, P.M., Hollander, P.B.; Proc; Soc, Exp. Biol. Med., *116*: 31-35 (1964).

124. Beigelman, P.M., Hollander, P.B., Acta Endocrinol., *50*: 648-656 (1965).

125. Krishna, G., Moskowitz, J., Dempsey, P.; Life Sci. 9: 1353-1361 (1970).

126. Laris, P.C., Pershadsingh, H.A., Johjston, R.M., Biochem, Biophys, Acta., *436*: 457-488 (1976).

127. Andres, R., Baltzan, M.A., Caddr, G., Zierler, K.L.; J. clin. Invest., *41*: 108-115 (1962).

128. Petrozzo, P., Zierler, K.; Fed. Proc., *35*: 602 (1976).

129. Zierler, K.L., Rabinwitz, D.; J. clin. Invest., *43*: 950-962 (1964).

130. Zierler, K.L.; Am. J. Physiol, *197*: 515-523 (1959).

131. Zierler, K.L.; Handb. Physiol., Sect. *7*: Endocrinol. *1*: 333-368 (1972).

132. Hadden, J.W., Hadden, E.M.; Wilson, E.E., Good, R.A., Coffey, R.G.; Nature New Biol. *235*: 174-177 (1972).

133. Luly, P., Barnakei, O., Tria, E.; Biochem, Biophys. Acta., *282*: 447-452 (1972).

134 Rogus. E., Zierler, K.L., J. Gen. Physiol., *54*: 188-202 (1969).

135. Clansen, T., can Top. Membr. Transp.; 169-226 (1975).

136. Letarte, J., Renold, A.E.; Nature, *215*: 961-962 (1967).

137. Letarte, J., Renold, A.E., Biochem, Biophys: Acta, *183*: 366-374 (1969).

138. Clausen, T.; Adipose Tissue Regulation and Metabolic functions. 66-70 (1970).

139. Bhattacharya, G.; Biochem. J., *79*: 369-377.

140. Clausen, T.; Biochem, Biophys. Acta., *150*: 66-72 (1968).

141. Chandry, I. H., Gould, M.K.; Biochem. Biophys. Acta. *177*: 527-536 (1969).

142. Ilse, D.; Ong. S.; Biochem, Biophys. Acta. *211*: 602-604 (1970).

143. Letrate, J.; Jeanrenaud, B.; Rendd, A.E., Biochem. Biophys. Acta.; *183*: 357-365 (1969).

144. Fain, J.N.; Endocrinology, *83*: 548-554 (1968).

145. Kreisberg, R.A , Williamson, J.R.; Amer. J. Physiol.; *207*: 347-351 (1964).

146. Kypson, J.; Iriner, L., Nahas, GG.; J. Pharmacol. Exp. Ther. *164*: 22-30 (1968).

147. Clausen, T.; Biochem. Biophys. Acta., *109*: 164-171 (1965).

148. Clausen. T.; Biochem, Biophys, Acta., *120*: 361-368 (1966)

149. Clausen, T.; Biochem, Biophys, Acta., *183*: 625-634 (1969).

150. Bihler, I.; Biochem, Biophys, Acta., *163*: 401-410 (1968).

151. Bihler, I., Sash, P.C.; Can. J. Physiol. pharmacol., *51*: 371-377 (1971).

152. Bihler, I., Recent Adv. Stud. Card. Struct. Metab.; *4*: 209-216 (1974).

153. Bihler, I., Sawh, P.C., Elkrink. J., Can. J. Physiol. pharmacol., *54*: 254-261 (1976).

154. Bihler, I., The role of membranes in Metabolic Regulation, (New york). PP. 411-422 (1972).

155. Bihler, I., Sawh, P.C.; Biochem. Biophys, Acta, *241*: 302-309 (1971).

156. Kohn, P.G., Clausen, T.; Biochem, Biophys, Acta, *225*: 279-290 (1971).

157. Bihler, I.; Pharmacologist *10*: 198 (Abst. No. 251) (1968).

158. Bihler, I., Sawh, P.C.; Biochem, Biophys. Acta., *249*: 240-251 (1971).

159. Bihler, I., Sawh, P.C.; Biochem, Biophys, Acta, *225*: 56-63 (1971).

160. Ho, R.J., Jeanrenaud, B., Renold, A.E.; Experientia, *22*: 86-87 (1966).

161. Ho, R.J., Jeanrenaud, B., Posternak, T, Renold, A.E.; Biochem. Biophys. Acta, *144*: 74-82 (1967).

162. Mosinger, B., Kujalova, V.; Biochem. Biophys. Acta, *116*: 174-177 (1967).

163. Kypson, J., Triner, L., Nahas, G.G., J. Pharmacol. Exp. Ther., *159*: 8-17 (1968).

164. Shanes, A.M.; Pharmacol. Rev., *10*: 59-164 (1958).

165. Skou, J.C.; J. Pharm. Pharmacol; *13*: 204-217 (1961).

166. Sleman, P.M.; Int. Rev. Neurobiol, *9*: 145-221 (1966).

167. Dahl-Hansen, A.B., Clausen, T.; Biochem. Biophys. Acta., *318*: 147-153 (1973).

168. Baker, G. F., Rogers, H.J.; J. Physiol. London., *232*: 597-608 (1973).

169. Clausen, T., Harving, H, Dahl Hansen, A.B.; Biochem. Biophys. Acta., *298*: 393-411 (1973).

170. Rafaelsen, O.J.; Psychopharmacologia, *2*: 185-196 (1961).

171. Hales, C.N., Perry, M.C.; Adipose tissue Regulation and Metabolic Functions, PP 63-65. (1970).

172. Siddle, K., Hales, C.N., Biochem. J., *142*: 345–351 (1974).

173. Clausen, T., Elbrink, J., Martin, B.R., Acta endocrinol. *77*: Suppl. 191: 137–143 (1974).

174. Kissebah, A.H., Hope-Gill, H., Vydelingum, N., Tulloch, B.R., Darke, P.V., Fraser, T.R., Lancet *1*: 144–147 (1975).

175. Holloszy, J.O., Narahara, H.H.; J. Gen. Physiol. *50*: 551–562 (1967).

176. Holloszy, J.O., Narahara, H.H.; J. Biol. Chem., *240*: 3493–3500 (1967).

177. Gould, M.K., Chaudry, I.H.; Biochem. Biophys. Acta., *215*: 249-257 (1970).

178. Severson, D.L., Denton, R.M., Bridges, B.J., Randle, P.J.; Biochem. J., *154*: 209–223 (1976).

179. Jacobs, B.O., Karhl, M.E., Biochem. Biophys. Acta., *319*: 410–415 (1973).

180. Ilse, D. Ong, S.; Biochem, Biophys. Acta, *211*: 602–604 (1970).

181. Blanstein, M.P., Rev, Physiol. Biochem. Pharmacol., *70*: 33-84 (1974).

182. Clausen, T., Elbrink, J., Dahl-Hansen, A. B. Biochem. Biophys. Acta, *375*: 292–308 (1975).

183. Bianchi, C.P., J. Gen, Physiol., *44*: 845–858 (1961).

184. Kohn, P.G., Clausen, T.; Biochem. Biophys. Acta., *255*: 798–814 (1972).

185. Lehninger, A.L.; Biochem, J., *119*: 129-138 (1970).

186. Clausen, T., Biochem, Biophys, Acta., *150*: 66–72 (1968).

187. Kafka, M.S., Par, C.Y.C.; J. Gen. Physiol, *54*: 134-143 (1969).

188. Marinetti, G. V., Shlatz, L., Reelly, K.; Insulin Action. Newyork. P. *207* (1972).

189. Shlatz, L., Marinetti, G.V.; Science, *176*: 175-176 (1972).

190. Kirsebah, A. H., Clarke, P. V., Vydelingum, N., Hope-Gill, H., Tulloch, B. R.; Fraser, T. R., Eur. J. Clin. Invest., *5*: 339-349 (1975).

191. Manery, J. F.; Fed. Proc., *25*: 1804-1810 (1966).

192. Clausen, T.; Iugorl, Physiol. Pharmacol. Acta., *5*: 363-368 (1969).

193. Hope-Gill. H., Kirsebah, A. H., Tulloch, B. R., Clarke, P. V., Vydelingam, N., Fraser, T. R.; Horm. Metab. Res., *7*: 195-196 (1975).

194. Martin, B. R., Clausen, T., Gliemann, J., Biochem. J. *152*: 121-129 (1975).

195. Hope-Gill, H. P., Kirsebah, A. H., Clarke, P., Vydelingam, N., Tulloch, B., Fraser, T. R., Horm. Metab. Res, *8*: 184-190 (1976).

196. Kirsebah, A. H., Tulloch, B. R., Vydelingum, N., Hope-Gill H., Clarke, P., Fraser, T. R., Horm. Metab. Res., *6*: 357-364 (1974).

197. Hope-Gill, H., Vydelingum. N., Kiresebah, A. H., Tulloch B. R., Fraser, T. R., Horm, Metab. Res, *6*: 457-463 (1974).

198. Letarte, J. Renold, A. G: Biochem, Biophys, Acta. *193*: 350-356 (1969).

199. Rihan, Z. Jaretl, R.J; Keen, H. Diabetologia, S; 449-452 (1967)

200. Lin. Y. M. Liu, Y. P., Cheung, W. Y; J. Biol. Chem. *249*: 4943-4954 (1974).

201. Teo, T, S, Wang, J. H; J. Biol. Chem. *248*: 5950-5955 (1973).

202. Ozawa, E; Hosoi, K; Ebashi. S; J. Biochem. Tokyo, *61*: 33-53 (1967).

203. Khoo, J. C; Biochem. Biophys. Acta; *422*: 87-97 (1976)

204. Torres, H. N. Marechal, L. R, Bernard. E. Belocopitow, E; Biochem. Biophys. Acta. *156*: 206-209 (1968)

205. Efendic, S; Alm. B. Low. H; Horm. Metab. Res. *2*: 287-291 (1970)

206. Werner, S; Alm. B; Low. H; Horm. Metab. Res. *4*: 195-201 (1972)

207. Exton, J. H. Friedmann, N., Wong, E; H. A Brineaux, J. P., Corbin, J. D., Park, C. R., J. Biol. Chem *247*: 3579-3588 (1972)

208. Schimmel, R. J., Horm. Metab, Res. *8*: 195-201 (1976)

209. Kissebah, A. H., Vydelingum, N; Tulloch, B. R; Hope-Gill, H; Fraser, T. R; Horm. Metab. Res. *6*: 247-255 (1974)

210. Mc. Donald, J. M., Bruns, D. E., Jarett, L; Proc. Natl. Acad. Sci. USA *73*: 1542-1546 (1976)

211. Mc. Donald, J. M., Bruns D. E., Jarett. L; J. Biol. Chem. *251*: 5345-5351 (1976)

212. Bruns, D. E., Mc. Donald J. M. Jarett, L. Endocrinology (Suppl) *98*: 90 (1976)

214. Clarke, P. V. Kissebah, A. H. Hopegel, H. Vydelingam, N. Tulloch, B; Fraser, T. R; Eur. J. Clin. Invest. *5:* 351-358 (1975).

215. Livingston, J. N. Lockwood, D. H. Biochem. Biophys. Res. Commn. *61*: 989-996 (1974).

216. Olefsky, J. M. J Clin. Invest. *57*: 842-851 (1976)

217. Zecch, M. P; J. Clin. Invest, *57:* 1523-1532 (1976)

218. Chang, K. J. Cuatrecasas, p; J. Biol. Chem. *249:* 3170-3180 (1974)

219. Loten. E. G. Regen, D. M. Park, C. R. J. Cell. Physiol *89:* 651-660 (1976)

220. Randle. P. J. Smith, G. H; Biochem. J. *70:* 490-500 (1958)

221. Randle, P. J. Smith, G. H; Biochem. J. *70:* 501-508 (1958)

222. Morgan, H. E; Randle, P. J. Regen, D; M; Biochem. J. *73:* 573 (1959)

223. Carter, J. R; Diabetes *23:* supply; 1; 347 (Abstr. 41) 1974

224. Wood R. E; Morgan, H. E; J. Biol. Chem. *244:* 1451-1460 (1969)

225. Morgan. H. E; Neely, J. R; Wood, R. E. Liebec, C; Liebermeister, H. Park, C. R. Fed. Proc. *24:* 1040-1045 (1965).

226. Morgan. H. E. Whitfield, C. F; Cun. Top. Membr. Transp. *4:* 255-303 (1973)

227. Chang, K.J. Marcus, N.A; Cuatrecasas, J. Biol. chem. *249*: 6854-6865 (1974).

228. Benjamin, W.B. Singer, I. Biochemistry *14:* 3301-3309 (1975).

229. Avruch, J; Leone. G.R; Marton, D.B; J. Biol. Chem. *251*: 1505-1510 (1976).

230. Avrueh, J. Leone, G.R. Martin, D.B.J. Biol. chem. *251*: 1511-1515 (1976).

231. Avruch, J. Fairbanks, G: Crapo, L.M. J. Cell. Physiol. *86*: 815-826 (1976).

232. Tada, M. Kirch berger, M.A: katz. A.M. J. Biol. chem. *250*: 2640-2647 (1975).

233. Sulakhe, P.V. Leung, N.L. St. Louis P.J. Can. J. Biochem. *54*: 438-445 (1976).

234. Linn, T.C. Pettit F.H. Reed, L.J: Proc. Natl. Acad. Sci. USA *62*: 234-241 (1969).

235. Linn, T.C. Pettit, F.H. Hucho, F. Reed. L.J. Proc. Natl. Acad. Sci. USA *64*: 227-234 (1969).

236. Hucho, F; Randall, D.D; Roche, T.E. Burgett, M.W. Pelley, J.W; Reed, L.J. Arch. Biochem. Biophys. *151*: 328-340 (1972).

237. Cooper, R.H. Randle, P.J. Denton, R.M. Biochem. J. *143*: 625-641 (1974).

238. Martin, B.R. Denton, R.M. Park. H.T; Randle P.J. Biochem. J. *129*: 763-773 (1972).

239. Denton, R.M. Randle, P.J. Manrtin, B.R; Biochem. J: *128*: 161-163 (1972).

240. Randle, P.J Denton, R.M. Park, H.T. Severson, D.L. Biochem. S.O.C. Symp. *39*: 75-87 (1974)

241. Reed. L.J. Chem. Res. *7*: 40-46 (1974).

242. Denton, R.M. Randle P.J. Bridges, B.J. Cooper R.H. Kerbey, A.L. Park H.T. Severson. D.L. Stansbie, D; Whitehouse S; Md. cell. Biochem. *9*: 27-53 (1975)

243. Wieland, O.H. Siess, E.A; Weiss, L; Loeffler, G; Patzelt, C; Portenhausur, R: Hartmann, U; Schismann, A; InSymp.

244. Randle, P.J. Denton, R.M; In Symp. Soc. Exp. Biol. *27:* 401-428 (1973).

245. Jungas R.L; Endocrinology *86;* 1368-1375(1970).

246. Coore, H.G; Denton, R.M. Martin B.R. Randle, P.J. Biochem. J. *125;* 115-127 (1971).

247. Jungas, R.L. Metabolism, *20:* 43-53 (1971).

248. Weiss L; Loeffier, C; Schirmann, A; Wieland, O. FEBS Lett. *15:* 229-231 (1971).

249. Taylor, S.I: Mukherjee, C; Jungas, R.L. J. Biol. chem *248;* 73-81 (1973).

250. Sica, V. Cuatrecasas, P; Biochemistry, *12;* 2282-2291 (1973).

251. Mukherjee, C., Jungas, R.L., Biochem. J., *148:* 229-235. (1975).

252. Stansbie, D., Denton, R.M., Bridges, B.J., Pask, H.T., Randle, P.J.; Biochem, J., *154:* 225-236 (1976).

253. Mc Donald, J.M., Bruns, D.E., Jareth, Biochem. Biophys. Res, Comm. *71:* 114-121 (1976).

254. Cadenas, E., Kajc, H., Park, C.R., Rasmussen, H.; J. Biol. chem. *236:* PC 63-PC 64 (1961)

255. Carlin, H., Hechter, O.; J. Biol. chem. *237;* Pc 1371-Pc 1372 (1962).

256. Minemura, T., Crafford, O.B.; J. Biol. chem. *237*: 5181-5188. (1969).

257. Carter, J.R., Martin, D.B.; Biochem. Biophys. Acta *177*: 521-526 (1969).

258. George, J.M.; Endocrinology *89*: 1489-1498 (1971).

259. Eboue-Bonis, D., Chambaut, A.M., Voltin, P.F., Clauser. H.; Bull. Soc. chim. Biol. *49*: 415-430 (1967).

260. Livingston, J.N., Gurny, P.A., Lockwook, D.H.; J. Biol. chem. Inpress, (1977).

261. Cuatrecasas, P.; J. Biol. chem. *246*: 7265-7274 (1971).

262. Pilkis, S.T., Johnson, R.A., park. C.R., Diabetes *21*: Suppl. 1. P. 335 (1972).

263. Czech, M.P., J. Cell, Physiol. In press (1976).

264. Kwock, L., Wallach, D.F.H., Hefter, K., Biochem Biophys. Acta. *419*; 93-103 (1976).

265. Rodbell, M., Jones, A.B., J. Biol. chem. *241*: 140-142 (1966).

266. Blecher, M.; Biophys. Acta *137*: 557-571 (1967).

267. De Torrontegai, G., Berthet J.; Biochem Biophys. Acta *116*: 477-481 (1966).

268. Stein, J.M., Hales, C.N.; Biochem. Biophys Acta. *337*: 41-49 (1974).

269. Hepp, D., challones, D.R., Williams, R.H.; J. Biol. chem *243*; 4020-4026. (1968).

270. Avruch, J., Pohl, S.L., In Biological Membranes, Vol. 2 ed, D. chapman, Dfh. Wallach, PP 185-219 (1973).

271. Keenan, T.W., Berezney, R. Frunk, L.K, crane, F. L.; Biochim Biophys. Acta, *203*: 547-554 (1970).

272. Michell, R.H.; Biochim. Biophys. Acta *415*: 81-147 (1975).

273. Check, M.P.; Ann. Rev. Biochem.; *46*: 359-384 (1977).

# 6. உணவுப்பாதையும் மற்றும் நீரிழிவு நோயும்

உணவுப்பொருட்களும், உடம்புக்குத் தேவையான எரிசக்திப் பொருட்களும், இவற்றின் பயன்பாட்டிற்குமுன் உணவுப்பாதை வழியாகச் செல்கின்றன. சில சூழல்களில், உணவுப்பாதை யினைத் தவிர்த்து இரத்தம் மூலம் உணவு செலுத்தப்படுகிறது. ஆனால், இது இயல்பான வழியல்ல. உணவுப்பாதை வழியாக உணவு கடந்து செல்வது ஓர் இயக்கமற்ற நிகழ்ச்சியில்லை. ஏனெனில், உணவுப்பாதை உணவினை உடலுக்கு ஏற்றவாறு தயாரிப்பது, மாற்றங்கள் செய்வது மற்றும் கழிவுகளை நீக்குவது போன்ற பல பணிகளை மேற்கொள்கிறது, உணவுப்பாதை யானது அரவை இயந்திரம் போன்று பணிபுரிகிறது. பிறகு உணவு செரிக்கப்பட்டு உறிஞ்சப்படுகின்றது. உணவு செரிமான இயக்கம் வயிறு, சிறுகுடல், கணையம் போன்றவற்றின் பல வகையான உயிர் நொதிகளின் உதவி கொண்டு நடைபெறுகிறது. ஹைட்ரஜன் அயனி அல்லது பைகார்பனேட் அயனிகளின் சாதுர்ய ஓட்டமானது, உயிர் நொதிகள் இசைவான சூழலில் செயற்பட உதவுகிறது. பித்தநீர் அமிலங்கள் கொழுப்புச் செறி விலும், இவை உரிஞ்சப்படுவதிலும் துணைபுரிகின்றன. சிக்கல் மிக்க இந்நிகழ்ச்சிகள் உணவுப் பாதையில் தங்கும் உணவு களினால் மட்டுமல்லாது, நரம்பு மற்றும் உடம்பின் தாதுக்களைச் சார்ந்த பெருட்களினாலும் இயக்கப்படுகின்றன. குடற்கூறிலுள்ள எதிர்பிரிவு நரம்பான, வேகஸ் நரம்பும் மற்றும் பரிவு நரம்பும் மிக முக்கியமானவையாகும். ஹைப்போதாலாமசு போன்ற மத்திய வழி முறைமைகள் முக்கியப் பங்கினை ஏற்கின்றன. குடற்கூறு பல ஹார்மோன்களை வெளியிடுகின்றன. அவையாவன: அமீன்கள், புரஸ்டாகிளாடின்கள் மற்றும் சிக்கல் மிக்க ஒன்றுக்கொன்று தொடர்புடைய பாலி பெப்டைடு ஹார்மோன்கள், குடலானது ஒரு தனிப்படுத்தப்பட்ட உடம்பின் உறுப்பு என்று கருதமுடியாது. ஏனெனில் இது உணவுச் சத்துக்களை உறிஞ்சுவதுடன் பல ஹார்மோன்களை வெளியாக்கிக் குடலுக்கு அப்பாலுள்ள உறுப்பு களிலும், செல்களிலும் ஆதிக்கம் செலுத்துகிறது. குடலினைப், பிட்யூட்டரி அல்லது அட்ரினலின் போன்ற ஒரு நாளமில்லாச் சுரப்பி என்று கருதமுடியும். இது உடம்பின் பல பகுதிகளுக்குச் செய்திகளை அனுப்புகிறது.

உட்கொள்ளப்பட்ட உணவின் வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறு இன்சுலின் பற்றாக்குறையிலும் அல்லது இன்சுலினில் திறன் குறைவிலும் உண்டாகிறது. இதனை நீரிழிவு நோய் என்று கூறுகிறோம் இக்கோளாறில், குடலானது பலவகைகளில் பங்கேற்கலாம். இன்சுலின் சுரப்பில் குடலின் இயக்கமானது (குடல்-இன்சுலின் ஊடச்சு) உடம்பின் தாதுக்களைச் சார்ந்த பொருட்களினாலும் நரம்பு வழிமுறைமைகளினாலும் மாறுதல் செய்யப்பட்டு தேவைக்குக் குறைவான இன்சுலின் சுரப்பினை உண்டுபண்ணுகிறது. நீரிழிவு நோயின் சிக்கலில் உணவுப்பாதை பாதிக்கப்படலாம். இதன் காரணமாகக் குடலின் இயக்கம் மாறுதல் அடைந்து நீரிழிவு நோய் மிகக் குழப்பமுடையதாக மாறலாம். கடைசியாக, வாய்வழியாக நீரிழிவு எதிர் மருந்துகள் வழங்கப்பட்ட பண்டுவ முறை, குடல் வழிமுறையில் மாறுதல்களை ஏற்படுத்தலாம். நீரிழிவு நோயில் குடலின் பங்கு அட்டவணை 1-இல் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.

## இன்சுலின் எதிர்ச்செயலில் உணவுப்பாதை காரணக்கூறுகள்

1902-இல் செக்ரடின் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது.[1] லிவர்பூல் மருத்துவமனையில் செக்ரடின் கொண்டுள்ள பன்றி சிறுகுடல் டியோடினத்தின் சளிச் சவ்வின் சாறு, நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு, இது இன்சுலின் சுரப்பினை அதிகரிக்கும் என்ற நம்பிக்கையில், மருந்தாக வழங்கப்பட்து.[2] 1964-இல் டுப்ரே என்ற ஆய்வாளர், சிறுகுடல் சாரமானது ஊசிவழியாக இரத்தத்தில் செலுத்தப்பட்ட குளுகோசுச் சுமையினை குறிப்பிடும்படியான வேகத்தில் குறைத்ததென்று அறிவித்து, இப்பகுதியில் ஆய்வு ஆர்வத்தை திரும்ப முடுக்கிவிட்டார். இதே ஆண்டு குளுகோசினைச் சிறுகுடலின் ஜீஜுனப் பகுதியில் செலுத்தியபோது இதே அளவு குளுகோசினை இரத்தத்தில் செலுத்தும்போது நிகழ்வதைவிட பிளாசுமா இன்சுலின் அதிகரித்ததெனக் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது.[4] இந்தக் கணிப்புகள் தொடர்ந்து உறுதி செய்யப்பட்டன.[5] கல்லீர

லுக்கு இரத்தம் கொண்டு செல்லும் நாளத்தையும். இதயத்தின் வல மேல் அறைக்கு எடுத்துச் செல்லும் நாளத்தையும் பின்னி ஒன்று சேர்த்தபோது (portocaval anasthomosis) வாய்வழி யாகச் செலுத்தப்பட்ட குளுகோசு பிளாசுமா இன்சுலினை அதிகரித்தது.[4] இது தெரிவிப்பதாவது; இந்த விளைவினைக் கல்லீரல் காரணக் கூறுகளைவிடச் சிறுகுடல் காரணக்கூறுகள் தோற்றுவிக்கலாமென்பதாகும். இத்தகைய ஆய்வுகள் அமினோ அமிலங்களை வாய்மூலம் வழங்கியும் இரத்தம் மூலம் செலுத்தியும் மேற்கொள்ளப்பட்டன. வாய்வழி அமினோ அமிலம், ஊசி வழி அமினோ அமிலத்தைவிட, அதிகமாக பிளாசுமா இன்சுலினைச் சுரப்பித்தது.[6]

உணவுப்பாதை இன்சுலின் சுரப்பினை நரம்பைச் சார்ந்த வழிமுறையினாலேயோ அல்லது சிறுகுடலில் காணப்படும் பல ஹார்மோன்களை சுரக்கச் செய்தோ சீர் செய்யலாம். முதலாவ தாக நரம்பைச் சார்ந்த வழிமுறைகள் ஆராயப்படும்.

**நரம்பைச் சார்ந்த விளைவுகள்:**

எதிர் பரிவு நரம்பு அமைப்பு இன்சுலின் வெளியீட்டு அளவினைச் சீர்படுத்துகிறதென்பதற்கு ஆதாரங்கள் உள்ளன. அசிடைல் கோலின் அல்லது இதன் ஒப்புடைய பொருள் உடல் வெளி அல்லது உடல் உள் சோதனைகளில் இன்சுலின் வெளியீட்டினை அதிகரிக்கின்றன.[7,8]

**அட்டவணை 1. உணவுப்பாதையும் மற்றும் நீரிழிவு நோயும்**

1. உணவுப்பாதையில் நீரிழிவு நோயின் விளைவுகள்
   - அ. இயற்கை மீறிய நரம்புக்கோளாறு
   - ஆ. தன்பொருட்களுக்குத் தோன்றும் தடைகாப்பு நிலை (auto immunity)
   - இ. வாய்வழி மருந்துப் பண்டுவம்
2. நீரிழிவு நோயில் உணவுப்பாதையின் விளைவுகள்
   - அ. உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள்
   - ஆ. நரம்பைச் சார்ந்த வழிமுறைகள்

வேகஸ் நரம்பினைத் தூண்டியபோது இன்சுலின் வெளியீடு அதிகரித்தது.[9] வேகஸ் நரம்பு நீக்கப்பட்ட எலிகளில் வாய்வழியாகவும், ஊசி வழியாகவும் குளுகோசு வழங்கியபோது இன்சுலின் சுரப்புக் குறைந்தது.[10] இவை நேரிடை விளைவுகளே என்பது மின் உருப்பெருக்காடி கொண்டும், விசேட சாயம் பூசுதல் முறைகொண்டும் கண்டுகொள்ளப்பட்டது. அதாவது எதிர்ப் பரிவு மற்றும் பரிவு நரம்பு முனைகள் இன்சுலின் சுரக்கும் கணையச் செல்களின் அருகில் இருந்தன.[11-13] பரிவு நரம்பின் செய்தி கடத்தியான நார்எபிநபிரின், ஆல்பா அட்ரினர்ஜிக் ஏற்பிகளைத் தூண்டி இன்சுலின் சுரப்பினைத் தடைசெய்வது இதனால் பரிவு நரம்பு மண்டலம் இவ்வினையில் ஈடுபடலாம்[7,14] கணையத்தின் கலப்புடைய தன்னியக்க நரம்புகள் நேராகத் தூண்டப்பட்டு இன்சுலின் வெளியீட்டளவு மதிப்பீடு செய்யப்பட்டது.[15] இது தெரிவிப்பதாவது பரிவு நரம்பின் இழைகள் இன்சுலின் சுரப்பினைத் தடை செய்தது எதிர்ப்பரிவு நரம்பு இழைகள் அதிகரிக்கிறது. உணவுக் குழாயில் அல்லது வயிற்றில் இரட்டைப் பீற்றுக் குழாய்களைப் பெற்ற பழக்கப்படுத்தப்பட்ட சுய நினைவிலுள்ள நாய்களுக்குக் குளுகோசினைப் போலியாக வழங்கியபோது, இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரிக்கவில்லை. ஆனால், பிளாசுமா இன்சுலின் அதிகரித்தது,[16] இச்சோதனைகளை இன்சுலின் சுரப்பில் தலையைச் சார்ந்த அமைப்பும் ஈடுபடலாமென்பதைத் தெரிவிக்கின்றது. குளுக்ககானும் நரம்புக் கட்டுப்பாட்டிலிருப்பதாகத் தெரிகிறது. காளைகளில் பரிவு நரம்பினைத் தூண்டும்போது குளுக்ககான் வெளியிடப்படுகிறது.[17]

## உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள்

அட்டவணை 2. உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள் பற்றிய செய்திக் கூறுகளைத் தெரிவிக்கிறது. இப்பட்டியல் முழுமையானதல்ல. ஏனெனில், உணவுப்பாதையிதிருந்து பெறப்பட்ட சில பொருட்கள் இன்னும் ஹார்மோன் தகுதியினைப் பெறவில்லை. இப்பட்டியலில் கொடுக்கப்பட்டுள்ள சில ஹார்மோன்களை ஹார்மோன்களாக கருத வாய்ப்பில்லாவிட்டாலும் இவற்றின்

இன்சுலின் சுரப்புவிளைவுகளைப் பற்றி ஆய்வுகள் செய்யப்பட்டுள்ளன.

**அட்டவணை 2. உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள்**

கேஸ்ட்ரின்

கோலிசிஸ்டோ கைனின்—பேங்கிரியாசைமின்

செக்ரடின்

குளுக்ககான் (கணையம்)

குளுக்ககான் ஒத்த தடைக்காப்பு இயக்கம் (சிறுகுடல்)

இரைப்பைநீர் தடைமப் பாலி பெப்டைடுகள்

இரத்தநாள் இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பாலி பெப்டைடு

மோடாலின்

இன்சுலின் வெளியிடும் பாலி பெப்டைடு

இந்த ஹார்மோன்களின் அமைப்பில் ஒற்றுமை உள்ளது. கேஸ்ட்ரினும், கோலிசிஸ்டோகைனின்—பேங்கிரியாசைமினும், கார்பாக்சி முனை (C terminal)-பெப்டை அமைடு (Try–mot–-ASP-Phe-$NH_2$) கொண்ட இயக்கமையத்தைக் கொண்டதாக உள்ளது. செக்ரடின், இரத்த நாள இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பாலி பெப்டைடு, வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைம பாலி பெப்டைடு ஆகியவற்றின் பல பகுதிகளில் அமினோ அமில வரிசை ஒற்றுமை உள்ளது.

**கேஸ்ட்ரின்:**

இந்த ஹார்மோன் மனித, பன்றி, நாய், செம்மறி ஆட்டுக்[18] குடல் சளிச் சவ்விலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்டது. இது ஒரு பாலி பெப்டைடு ஹார்மோனாகும். இது 17 அமினோ அமிலங்களைக் கொண்டது. எல்லா வகை விலங்குகளிலும் கேஸ்ட்ரின் இருவகைகளாகக் காணப்படுகின்றது. அதாவது கேஸ்ட்ரின் 1 ஒன்றுமில்லாமலும், கேஸ்ட்ரின் 2 என்பதில் 12-ஆவது நிலையிலுள்ள டைரசின் வளையத்தில் எதிரியல் சல்பேட் என்ற

தொகுதி இணைப்புடனும் காணப்படுகின்றன. இருவகைக் கேஸ்ட்ரின்களும், இயற்பியல்–வேதியியல் பண்புகளில் மாறுதல் அடைந்தாலும், உயிர் இயக்கத்தில் மாறுபடுவதில்லை. கேஸ்ட்ரினின் முக்கிய இயக்கமானது, கேஸ்ட்ரின் சுரப்பினைத் தூண்டுவதாகும்.[19]

கதிரியக்கத் தடைகாப்பு இயக்க அளவீட்டு முறை கேஸ்ட்ரினை மதிப்பிட 1968–இல் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது.[20] பிறகு 1970–இல் மாறுதல் செய்யப்பட்டது.[21] கோலி சிஸ்டோகைனின்–பேங்கிரியாசைமினுடன் கேஸ்ட்ரின் குறுக்கு வினைபுரிந்தாலும், இவ்வியக்கம் மிகவும் திறனற்றறிருப்பதால் பிளாசுமா மதிப்பீட்டில் இதனைப் பொருட்படுத்த வேண்டியதில்லை.

**கோலிசிஸ்டோகைனின்-பேங்கிரியாசைமின் (CCK-PZ)**

இது இரு தனிப்பட்ட ஹார்மோன்களென உடலியங்கியல் ஆய்வுகள் தெரிவித்தன. ஆனால் வேதிம சுத்தி இந்த ஹார் மோனின் இயக்கம் ஒரே ஒரு மூலக்கூறிலிருப்பதாக உறுதி பண்ணியது.[21] இந்த ஹார்மோன், 33 அமினோ அமிலங்களைக் கொண்ட பாலிபெப்டைடாகும்[23]. இது முன் சிறு குடலில் தோன்றுகிறது. கார்பாக்ஸி முனை அமினோ அமிலங்கள் வரிசைக் கேஸ்டிரினுடன் ஒத்துள்ளது. ஆகவே இவற்றின் உயிரியக்கங்களில் சில ஒத்திருப்பதற்கு இது ஒரு காரணமாகயிருக்கலாம். இந்த ஹார்மோனின் முக்கிய இயக்கமானது பித்தப்பையினைச் சுருங்கச் செய்வதும்[24], கணையநீரில் உயிர்நொதிச் சுரப்பினைத் தூண்டுவதுமாகும்.[25] கோலிசிஸ்டகைனின்–பேங்கிரியாசைமினும், கேஸ்ட்ரினும், கேஸ்ட்ரிக் அமிலச் சுரப்பினையும் கணைய உயிர்நொதிச் சுரப்பினையும், தூண்டும் இயக்கத்தினைப் பங்கிட்டுக் கொள்கின்றன.[26–29] கிராஸ்மேன் என்ற ஆய்வாளர் இந்த இரு ஹார்மோன்களும் ஒரே ஏற்பியில் வினை புரிகின்றனவென்னு தெரிவித்தார்.[30]

**கணைய குளுக்ககான்:**

குளுக்ககான் 29 அமினோ அமிலத் தொகுதிகளையும், மூலக் கூறு எடை 3485 கொண்ட நேர் சங்கிலி பாலிபெப்டைடாகும்.[31]

இந்த ஹார்மோன் பரிசோதனைச் சாலையிலும் வேதிமுறையில் தயாரிக்கப்பட்டது.[32] சுடரும் எதிர்ப்புப் பொருள் பயன்படுத்தி செய்த ஆய்வில் இந்த ஹார்மோன் கணைய ஆல்பா செல் களினால் உண்டு பண்ணப்படுகின்றதென்று கண்டுபிடிக்கப் பட்டது.

குளுக்ககான் கிளைகோசன் சிதைவு[34], புதிய குளுகோசு உற்பத்தி[35], கொழுப்புச் சிதைவு ஆகிய இயக்கங்களைப் பெற்றுள்ளன. ஆனால் குளுக்ககானின் அதிசயப் பண்பானது இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டுவதாகும். இப்பண்பு, இதன் குளுகோசினை அதிகரிக்கும் பண்பினைச் சார்ந்ததல்ல. செல் சவ்வுகளில் உள்ள அடினைல் சைக்ளேசு உயிர் நொதியினை முடுக்கி சுழல் ஏஎம்பியினை அதிகரித்து உயிரியல் இயக்கங் களைச் குளுக்ககான் விளைவிக்கின்றதென்று சொல்லப்படு கின்றது. சுழல் ஏஎம்பி இரண்டாம் தூதுவராகும்.[38]

**சிறுகுடலில் குளுக்ககானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கம் (ஜிஎல்ஐ)**

கதிரியக்கக் தடைகாப்பு இயக்க மதிப்பீடு முறையில் கணைய குளுக்ககானை அளவிட்டபோது, சிறுகுடலின் குளுக்க கானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கம் கண்டுபிடிக்கப்பட்டது. வாய்வழியாகச் செலுத்தப்படும் குளுகோசு, இரத்தத்தில் தடை காப்பு இயக்கமுள்ள குளுக்ககான் (Immuno Reactive Glucagon- IRG) அளவினை அதிகரித்ததெனை அறியப்பட்டது.[8] இதில் மேற்கொண்ட ஆய்வு இப்பொருள் கணையத்திலில்லாமல் சிறுகுடலிலிருந்து தோன்றியதெனத் தெளிவுபடுத்தியது.[40] முன் மேற்கொள்ளப்பட்ட ஆய்வுகள், சிறுகுடலிலிருந்து தயாரிக் கப்பட்ட சாரமானது, குளுக்ககான் இயக்கத்தினைப் பெற்றி ருந்ததெனத் தெரிவித்தது.[41] குளுக்ககானைக் கதிரியக்க தடைகாப்பு முறையில் அளவிட்ட ஆய்வானது ஐஆர்ஜி சிறு குடலில் உள்ளதென உறுதி செய்தது.[42] அதிக அளவு ஜீஜீனம், சிறுகுடல் பின்பகுதி (இலியம்), பெருங்குடல் (கோலன்) பகுதி களிலும் குறைந்த அளவில் வயிறு மற்றும் சிறுகுடல் முன்பகுதி யிலும் (டியோடினம்) இது இருப்பதாக அறியப்பட்டது. மலக் குடல் இப்பொருளை அதிகமாகப் பெற்றுள்ளது.[43] ஐஆர்ஜியின்

தோற்றுவாயினைப் பற்றிய சிக்கல், புச்னன் மற்றும் இவரது சக ஆய்வாளர்களால்.[43] தீர்க்கப்பட்டுள்ளது. இவர்கள், கணையம் நீக்கப்பட்ட நாய்களில் ஜீஜீனம் வழியாகக் குளுகோசு சுமையினைச் செலுத்தியபோது இரத்த ஐஆர்ஜி அளவு மிகவும் அதிகரித்ததென்று தெரிவித்தார்கள். ஒரு நாயினைப் பயன்படுத்தி செய்யப்பட்ட தீவிர சோதனைகளில் கணைய நீக்கமானது இரத்தத்தில் உள்ள ஐஆர்ஜி அளவினைக் குறைத்ததென்றும் வயிறும், சிறுமலக்குடலும் நீங்கியபோது ஐஆர்ஜியின் அளவு பூஜ்ஜியமாகக் குறைந்ததென்றும் கண்டு பிடிக்கப்பட்டது.[44] பெருங்குடல் நீக்கம், மேற்கண்ட விளை வினை உண்டுபண்ணவில்லை. ஐஆர்ஜிக்கு உங்கர் என்பவர் ஐஆர்ஜி என்ற சொற்றொடருக்குப் பதிலகக் குளுக்ககானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கம் (Glucagon like immunoreactivity-GLI) என்ற சொற்றொடரைப் பயன்படுத்தினர்.

இது தவிர்க்க முடியாத நிலையில் கணையக் குளுக்ககா னுடன் பின்னிக் காணப்படுவதால், ஐஆர்ஜி சுத்திகரிப்பு மற்றும் இனம் காணலில் கணையக் குளுக்ககானுடன் இதன் ஒத்த பண்புகளும் மற்றும் மாறுபட்ட பண்பு களும் ஒப்பு நோக்கப்பட்டன. உங்கரும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும் ஜெல் வடிகட்டும் முறைகொண்டு ஜிஎல்ஐ இரண்டு சிகரத்தில் தோன்றுகிறதென்றும் முதல் சிகரத்தின் மூலக்கூறு எடை குளுக்கானைவிட அதிகமாகயிருப்ப தாகவும், இரண்டாம் சிகரத்தின் மூலக்கூறு எடை குளுக்கானைச் சார்ந்துள்ளதென்றும் தெரிவித்துள்ளார்கள்[45,46] கணைய குளுக்ககானுக்குரிய எதிர்ப்புச் சீரத்துடன் இவற்றைச் வினைப் படுத்தி ஆராய்ந்தபோது இவ்வாறு பெறப்பட்ட பொருட்கள் வெவ்வேறு தடைகாப்பு இயக்கத்தினைப் பெற்றிருக்கிறதென இவர்கள் தெரிவித்தார்கள் இணையும் திறனுள்ள நிறமி பிரிப்பான் முறையினைப் பயன்படுத்தி (திடப்பொருள் இடைப் படியாகக்கொண்ட குளுக்ககான் எதிர்ப்புப் பொருள்) பன்றியின் சிறுகுடல் பின்பாகத்திலிருந்து மிகத்தூய்மையான ஜிஎல்ஐ பெறப்பட்டன. [47] ஜெல் வடிகட்டும் முறைகொண்டு இதனைப்

பிரிக்கும்போது 90 விழுக்காடு, 12,000 மூலக்கூறு எடைகொண்ட சிகரத்திலும் (பெரிய ஜிஎல்ஐ), 10 விழுக்காடு 3500 மூலக்கூறு எடையும் கொண்ட சிகரத்திலும் (சிறிய ஜிஎல்ஐ) தோன்றுவதாகத் தெரியவந்தது. பெரிய ஜீஎல்ஐ மேலும் ஆராயப்பட்டபோது, பாலி அக்ரிளமைடு ஜெல் மின்னேற்றப்பகுப்பில், இது மூன்று கூறுகளாகப் பிரிந்தன. மேலும் மூன்று அமினோமுனை (n-terminal) அமினோ அமிலங்களும் பெறப்பட்டன. பெரிய ஜிஎல்ஐ உயிரியக்கம் காட்டவில்லை. கணைய குளுக்ககானுக்கு எதிர்ப்புப் பொருட்கள் தயாரிக்க முடிந்தது. இவை கதிரியக்கத் தடை காப்பு மதிப்பீட்டு முறையில் கணையக் குளுக்கானுக்கும் மற்றும் ஜிஎல்ஐக்கும் இயக்கத்தில் வேறுபாடு காட்டின.[48] சிறு குடல் ஜிஎல்ஐக்கும் கணையக் குளுக்ககானுக்கும் இயக்க வேறு பாடு காட்டும் எதிர்ப்புப்பொருட்கள், கணையக் குளுக்ககானின் கார்பாக்சிமுனை அமினோ அமிலங்களுடன் தொடர்புகொண்டவாகவிருந்தன.[49] சிறுகுடலின் தூய்மை செய்யப்பட்ட ஜிஎல்ஐ கூறுகள் இந்த எதிர்ப்புப் பொருட்களுடன் வினைப்படுத்தப் பட்ட போது பெரிய ஜிஎல்ஐ அமினோமுனை இயக்கமுள்ள எதிர்ப்புப்பொருளுடன் மட்டும் வினை புரிந்தது. ஆனால், சிறிய ஜிஎல்ஐ இத்தகைய எதிர்ப்புப்பொருள் இருவகைகளுடனும் வினை செய்தன.[50] இதிலிருந்து சிறுகுடல் ஜிஎல்ஐ பல மூலக்கூறு எடைகொண்ட வகைகளாகக் காணப்படுகிறதென்றும் தெரிந்துகொள்ளலாம். பெரிய ஜிஎல்ஐ உயிரியக்கத்தைப் பொறுத்தவரையில் குளுக்ககானை ஒத்திருக்கவில்லையென்றும் உயிரியக்கம் சிறிய ஜிஎல்ஐயில் தங்கியிருக்கலாமென்றும் கூறப்படுகிறது.

பன்றியின் ஜுஜீனத்திலிருந்து செக்ரடின் பிரித்தெடுக்கப் பட்டது.[51] பன்றி செக்ரடின், 27 அமினோஅமிலங்களைப் பெற்றுள்ளது. கேஸ்டிரினைப்போல் இதன் கார்பாக்ஸி முனையில் ஓர் அமைடு உள்ளது. இதன் ஒத்த அமைப்புடைய மற்றுமொரு பொருளோ அல்லது இவ்வுயிரியக்கமுள்ள பகுதியோ பெறப்படவில்லை. செக்ரடின் வடிவமைப்பில், குளுக்ககானை ஒத்துள்ளது. செக்ரடினுலுள்ள 27 அமினோ அமிலங்களில், 14 அமினோ அமிலக்

கூறுகள் குளுக்கானிலிருப்பது போன்று அமினோ அமில முனையிலிருந்து அதே வரிசைக்கிரமத்தில் உள்ளன. இவ்வளவு ஒற்றுமையிருந்தாலும் குளுக்ககானின் எதிர்ப்புப் பொருளுடன் செக்ரடின் வினைபுரிவதில்லை.[52] செக்ரடின் கணையத்தில் சுரக்கும் சாற்றின் கொள் அளவையும் அதிகரித்து மின்னேற்ற அயனிகளின் அளவையும் தூண்டுகிறது. ஆனால் செறிவான உயர்நொதிகள் வெளிப்படுவதைத் தூண்டுவதில்லை.[53] நாய்க்ளில் கேஸ்டிரின் தூண்டிய வயிற்றுச் சுரப்பினைத் தூய்மை செய்யப்பட்ட செக்ரடின் தடைசெய்கிறது.[54] செக்ரடின் பித்த நீர் சுரப்பினையும் தூண்டுகிறது.[55]

**வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைம பாலி பெப்டைடுகள் (Gastric inhibitory polypeptide)**

பன்றியின் சிறுகுடலின் முன்பகுதியிலிருந்து (டியோடினம்) தெரிந்து கொள்ளப்பட்ட ஹார்மோன்களிலிருந்து வேறுபட்ட ஒரு தூய்மையான பாலிபெப்டைடு பெறப்பட்டது.[56] இதன் வடிவமைப்பு 1971–இல் தீர்மானிக்கப்பட்டது. இதன் உடலியல் இயக்கங்கள் என்டரோ கேஸ்ட்ரோனை ஒத்ததாக உள்ளன. இது வயிற்று அமிலச் சுரப்பினையும், கொழுப்பு அமிலம், சவ்வூடு பரவும் அதிதிறலுள்ள நீர்மங்களைத் தொடர்ந்து எழும் அசைவினையும் தடைசெய்கிறது. இந்த ஹார்மோன் வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைம பாலி பெப்டைடு என அழைக்கப்படுகிறது.

**இரத்தநாள இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பாலி பெப்டைடு (Vasoactive intestinal polypeptide)**

1972–இல் பன்றியின் மேல் சிறுகுடலின் சுவர்களிலிருந்து இந்த பாலிபெப்டைடு பிரித்தெடுக்கப்பட்டது.[57] இரத்தநாளம் மற்றும் உடல் முழுவதினையும் சார்ந்த மென்மைத் தசையிலும் தளர்வு இயக்கங்களை உண்டுபண்ணி பலவகையான உயிரியக்கங்களை இந்தப் பாலி பெப்டைடு வெளிப்படுத்துகிறது. மேலும் இது கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பினைச் செக்ரடின் போல் தூண்டுகிறது. இதன் செயல்திறன் மூலக்கூறு அடிப்

படையில் 3-10 விழுக்காடு செக்ரடின் செயல்திறனை ஒத்துள்ளது. இது குளுக்கானின் செயல் திறனான இரத்தச் சர்க்கரையினை அதிகரிப்பதில் 30 விழுக்காட்டினைக் கொண்டுள்ளது.[57]

**மோடோலின்: (Motolin)**

மோடோலின் சுத்தி செய்யப்பட்டு, அமினோ அமிலங்கள் வரிசைத் தீர்மானிக்கப்பட்டது. இது 22 அமினோ அமிலங்களைக்கொண்ட பாலி பெப்டைடாகும்.[58] வயிற்றின் சுவர்ப் பகுதியிலும், அறையிலும் டியோடினத்தின் குமிழ்ப்பகுதிகளிலும் அசைவு இயக்கங்களை மோடோலின் தூண்டுகிறது.

**இன்சுலின் எதிர்ச்செயல்களில் உணவுப்பாதை ஹார்மோன்களின் பங்கு:**

குடல் ஹார்மோன் இன்சுலின் சுரப்பினைக் கட்டுப்படுத்துவதில் உடலியக்கம் பங்கு கொண்டதாக இருக்கிறதென்பதை உறுதிசெய்யக் குறைந்தது 4 அளவைக் கட்டளைகளைத் திருப்தி செய்யவேண்டும். அவையாவன

1. ஹார்மோன், இன்சுலின் வெளியேற்றத்தைத் தூண்டுவது காட்டப்படவேண்டும்.

2. இன்சுலின் வெளியேற்றத் தூண்டலைக் குடல் ஹார்மோன் உடலியக்க அளவில் நிகழ்த்திட வேண்டும்.

3. குடல் ஹார்மோன் மாசற்று, தூய்மையாக இருக்க வேண்டும்.

4. எதிர்பார்க்கப்படும் உடலியக்க நிகழ்வு செயற்பாட்டிலிருக்கும் போது இரத்த ஓட்டத்தில் குடல் ஹார்மோன் அளவு அதிகரித்திடவேண்டும்.

இந்த அளவைக் கட்டளைகளின் அடிப்படையில் குடல் ஹார்மோன் ஒவ்வொன்றும் கீழே விவாதிக்கப்பட்டுள்ளது.

**செக்ரடின்**

பல ஆய்வுகள், செக்ரடின், இன்சுலின் வெளியேற்றத்தைத் தூண்டமுடியுமென்று தெரிவித்துள்ளன. கணைய-டியோடினல் சிரையின் பிளாசுமா, சராசரி இன்சுலின் செறிவு செக்ரடினினால் 3 மடங்கு உயர்ந்தது. குளுக்ககானுக்கு எதிர் மாறாக இந்த உயர்வினால் தமனியில் குளுகோசு அதிகரிப்பு நிகழவில்லை.[59] செக்ரடினை மனிதருக்குச் செலுத்தியபோது கூர்மையான துரித இன்சுலின் அதிகரிப்பு நிகழ்ந்தது.[60] இந்த விளைவானது மருந்தியல் தொடர்பானதாக இருக்கலாம் மென்பதை வேறு சோதனைகள் தெரிவித்தன.[61] ஏனெனில் செக்ரடினைக் கணையநீர் மிகுந்துச் சுரக்கும் அளவில் உணர்விழப்பு செய்யப்பட்ட நாய்களுக்கு வழங்கியபோது இன்சுலின் வெளியேற்ற விளைவுகள் நிகழவில்லை. நாளமுள்ள சுரப்புக் கணையம் இருக்கும்போது மட்டும் செக்ரடின் விளைவுகளை ஏற்படுத்தியது.[62] ஆனால் பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கணைய லாங்கர்ஹான்சு திட்டுக்களில் இன்சுலின் சுரப்பினைச் செக்ரடின் தூண்டவில்லை.[52] இன்சுலின் சுரப்பினை ஊக்குவிக்கும் செக்ரடின் இயக்கம் உடலியக்க முக்கியத்துவம் வாய்ந்ததென்று டுப்ரேயும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும் தெரிவித்துள்ளார்கள்.[27] சிறுகுடல் அமில நிலையைப் பெற்றபோது இன்சுலின் வெளியேற்றம் நிகழ்ந்ததென்று இவர்கள் தெரிவித்துள்ளார்கள். செக்ரடினை அளவிட கதிரியக்கத் தடைகாப்பு முறை கண்டுபிடித்தபிறகு.[63] இது தொடர்பாக பல ஆய்வுகள் நடத்தப்பட்டன. யங்கும், அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[64,65] குளுகோசு அல்லது புரத உணவிற்குப் பிறகு சீர செக்ரடின் அளவு துரிதமாக உயர்ந்ததென்றும், இச்செறிவு சீர இன்சுலின் அளவு அதிகரிப்பதற்கு முன்பாக நிகழ்ந்தென்றும் தெரிவித்துள்ளார்கள். இவர்கள் செக்ரடினை, உடலியக்கச் செறிவு வரை ஊசி வழியாக இரத்தத்தில் செலுத்தியபோது இன்சுலின் வெளியாவதைக் கண்டார்கள். எப்படியிருப்பினும் மற்ற ஆய்வாளர்கள் செக்ரடினை மதிப்பிட கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவு முறையைப் பயன்படுத்தி மனிதர்களுக்கும், நாய்களுக்கும்

வாய்வழியாகவும் டியோடினம் வழியாகக் குளுகோசும் வழங்கியபோது பிளாசுமா செக்ரடின் அளவு குறைந்ததென்று கண்டறிந்தார்கள்.[66] வெவ்வேறு கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவு முறைகள், இத்தகைய வேறுபட்ட முடிவுகளுக்குக் காரணமாயிருக்கலாம். சிசோமும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[64], எதிர்ப்புப் பொருட்களை உற்பத்தி செய்யத் தூய்மையற்ற எதிர்ப்புப் பொருள் ஊக்கியினைப் (antigen) பயன்படுத்தினர். இதனையே கட்டுப்பாட்டுத் தரப்பொருளாக வும் பயன்படுத்தினர். மேலும் அவர்களின் கதிரியக்க எதிர்ப்புப் பொருள் ஊக்கி தூய்மையானதாக இருந்தது. ஆனால் புச்சானன் என்ற ஆய்வாளர்[67] அவரது சோதனைகளில் தூயப் பொருட்களையே பயன்படுத்தினர். சிசோமின் ஆய்வு முடிவு கள்[64], கதிரியக்க ஹார்மோனின் தூய்மையினைப் பொறுத்த தாகும். இதில் ஏதாவது ஒரு சிறு மாசும் தூய்மையற்ற தரப் பொருளைப் பயன்படுத்தவும் அல்லது முறைகேடான கணிப்பு களைத் தரவல்ல எதிர்ப்புப் பொருளைப் பெறவும் வழிவகுக்கும். இதுபோன்று வெவ்வேறு குறிப்பிட்ட தனி இயக்கம் கொண்ட எதிர்ப்புப் பொருட்கள் ஒட்டுமொத்தமாக மிக்க மாறுபட்ட முடிவுகளைத் தரவல்லன. ஏனெனில் குளுக்ககானுக்கு குறுக்கு இயக்கமும் கணையத் தனிப்பட்ட எதிர்ப்பு சீரத்துடன் இத் தகைய விளைவுகளும் பெறப்பட்டன. முந்தைய ஆய்வார்கள், உயிரியல் அளவீட்டு முறைகொண்டு குளுகோசு செக்ரடின் வெளி யீட்டினைத் தூண்டவில்லையென்று தெரிவித்துள்ளார்கள் [68, 69]

குளுகோசுக்குரிய சிறுகுடல்-இன்சுலின் ஊடச்சுவில் செக் ரடின் பங்கு வகிக்கும் ஒரு திறன் மிக்க வேட்பாளராகக் கருத முடியாது. செக்ரடின் உயிரியல் செறிவில், இன்சுலின் சுரப் பினைத் தூண்டுவதென்பதனை நம்புவதற்கில்லை. குளுகோசு செலுத்திய பிறகு செக்ரடின் உயர்வதற்குப் பதிலாகக் குறை கிறது. புரதத்திற்குப் பிறகு அதிகரிக்கும் இன்சுலின் செறிவில் செக்ரடினுக்கு ஒரு பங்கு மறுப்பதற்கில்லை.

**கோலி சிஸ்டோகைனின்-பேங்கிரியோசைமின் (CCK - PZ)**

சிறுகுடலின் சளிச்சவ்வின் சாறானது உயிரியல்படி சிசிகே-பிசெட்டிலிருந்து மாறுபடாமலிருந்தது. இச்சாறு குளுகோசினை

ஊசிமூலம் இரத்தத்தில் செலுத்திய போது எதிர்ச்செயலாக தொடரும் இரத்த இன்சுலின் அளவினை அதிகரித்தது.[70] சிசிகே-பிசெட், நாய்களின் கணையத்தின் குளுக்ககான் வெளியீட்டினையும் அதிகரித்தது.[61, 71] அலம்பப்பட்ட எலிகளின் கணையத்தினைப் பயன்படுத்தி இன்சுலின் வெளியீடு, குளுக்ககான் வெளியீட்டினைத் தொடர்ந்து இரண்டாம் நிலையாக நிகழ்கிறதென்பது கணிக்கப்பட்டது.[72] கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவீடு முறையினைப் பயன்படுத்தி, வாய்மூலம் குளுகோசு செலுத்தப்பட்ட பிறகு சிசிகே-பிசெட்டின் அளவு பிளாசுமாவில் அதிகரித்ததென்றும், இன்சுலின் மற்றும் செக்ரடினுடன் ஒப்பிடும் போது சிசிகி-பிசெட் அதிகரிப்பு கால தாமதமாகியதென்றும் கண்டறியப்பட்டன. இந்த ஹார்மோனுக்குப் புரதத்துக்கு எதிர்ச் செயல்காட்டும் பண்பு உண்டென்றும், புரதச் சிதைமப் பொருட்களும் அமினோ அமிலங்களும் இதன் வெளியீட்டினைத் திறனாகத் தூண்டுபவை என்றும் கூறப்பட்டுள்ளன.[69] அமினோ அமிலங்கள் இரத்தத்தில் செலுத்தப்பட்ட நிகழ்ந்த இயக்கத்தில் சிசிகி-பிசெட் ஹார்மோனின் விளைவுகள் ஆராயப்பட்டன. மிகையான அமினோ அமிலச் செறிவு நிலைக்குக் கணையத் திட்டுச் செல்களின் எதிர்ச் செயல்திறனை இந்த ஹார்மோன் அதிகரித்தது.[74] அமினோ அமிலங்கள் இரத்தச் சர்க்கரை குறைந்த நிலை ஏற்படுத்தாமல், இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தூண்டின.[75] ஆகவே புரதங்கள் தூண்டும் இன்சுலின் வெளியீட்டினால் ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைவு நிலையைத் தடுக்க, புரத உணவிற்குப் பிறகு குளுக்ககானும் சுரக்கலாமென்ற வாய்ப்பினை இது தெரிவிக்கிறது. பல சோதனைகள் 10 விழுக்காடு தூய்மையான சிசிகே-பிசெட்ஹார்மோனைப் பயன்படுத்தி மேற்கொள்ளப்பட்டன. இந்தத் தயாரிப்பில் வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைம பாலி பெப்டைடுகள் செறிந்திருப்பதாக தற்போது தெரியவருகிறது. தூய சிசிகே-பி செட் ஹார்மோன்களைப் பயன்படுத்தித் தகவல்கள் பெறாதவரை இந்த ஹார்மோன் சிறுகுடல்-இன்சுலின் ஊடச்சுவில் பங்கேற்கிறதென்பதை உறுதியாகச் சொல்வதற்கில்லை.

**கேஸ்டிரின் (Gastrine)**

நாய்களின் இன்சுலின் சுரப்பில் கேஸ்ட்ரின் மிதமான விரைவாக மறைந்து போகக் கூடிய விளைவினை ஏற்படுத்துகிறது. குளுக்ககான் சுரப்பில் இயக்கம் காட்டவில்லை.[76] ஆகவே கேஸ்டரின், கணையத்திட்டு ஹார்மோன்கள் வெளியீட்டினைத் தூண்டும் இயக்கத்தில் வலுவாகத் தொடர்பு படுத்தமுடியாது. மேலும் பல மனித ஆய்வுகளில் கேஸ்டிரின் அளவுக்கும் மற்றும் இன்சுலின் அளவுக்கும் உறவு காணப்படவில்லை.[77] மனிதரில் வாய்வழியாகக் குளுகோசு வழங்கியபோது, பிளாசுமா கேஸ்டிரின் அளவு குறைவாகவும் நிலையற்றதாகவும் உயர்ந்தது. [78] எலிகளின் வயிற்று அறைப்பகுதியினை உடல்வெளி உருப்படிவமாக (invitro model) பயன் படுத்தியபோது கேஸ்டிரின் சுரப்பு குளுகோசினால் குறைக்கப்பட்டது.[79]

**குளுக்ககான் மற்றும் சிறுகுடலின் குளுக்ககானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கம் (ஜி எல் ஐ)**

கணைய குளுக்ககான் உடல் உள்ளேயும் [36, 37] உடல் வெளியிலும் [80, 81] இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டியது. இக் கண்டுபிடிப்புகள் உடலியக்க முக்கியத்துவம் பெற்றிருக்கலாமென்பதைப் பல ஆய்வாளர்கள் வலியுறுத்தியுள்ளார்கள் [82, 83] இவர்கள் நாய்களின் கல்லீரல் சிரை வழியாக மிகச் சிறிய அளவில் குளுக்ககானைச் செலுத்தியபோது இன்சுலின் சுரப்பு அதிகமாவதைக் கண்டார்கள். ஆய்வாளர்கள்; கணைய ஹார்மோன்களை ஆராய்ந்தபோது ஜி எல் ஐ பற்றியும் ஆராய்ந்தார்கள். இன்சுலின் சுரப்பில் ஜி எல் ஐயின் விளைவும் ஆராயப்பட்டது. இவ்வாய்வுகளிலிருந்து பெறப்பட்ட தகவல்கள் குழப்பமானவையாக உள்ளன. ஏனெனில் ஜி எல் ஐயின் தூய்மை மாறுபாட்டினாலும் மற்றும் இதன் விளைவுகளை அறிந்து கொள்ளப் பயன்படுத்தப்பட்ட வெவ்வேறு இன்சுலின் சுரப்பு உருப்படிவங்களினாலும் ஒரே சீரான தகவல்கள் பெறமுடியவில்லை. மர்பியும், அவரது சக ஆய்வாளர்களும் [53], மிகவும் சுத்தி செய்யப்பட்ட சிறுகுடல் ஜி எல் ஐ ஹார்மோனைப்

பயன்படுத்தி அதிக மூலக்கூறு எடையுள்ள ஹார்மோனுக்கு இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டும் இயக்கத்தினைப் பெறமுடிய வில்லை.

**இரைப்பை நீர்த் தடைமப் பாலிபெப்டைடு (ஜி ஐ பி)**

ஜிஐபி பற்றி பிரவுன் என்பவர் விரிவாக ஆய்வு செய்துள்ளார்[84] மற்ற உணவுப்பாதை ஹார்மோன்களுடன் சிறிதும் கலப்படமில்லாத தூய்மையான இரைப்பை நீர்த் தடைமப் பாலி பெப்டைடு மனிதர்களிலும் நாய்களிலும் இன்சுலின் சுரப்பினை அதிகரிக்கும் திறன் மிக்கத் தூண்டியாகச் செயல்படுகிறது. இதன் வெளியேற்றம், இரத்தச் சர்க்கரை அளவினைக் குறைத்தது. நாய்களில், ஜிஐபி, குளுகோசைவிட இன்சுலின் எதிர்ச்செயலைத் தோற்றுவித்தது. வாய்வழியாக குளுகோசு செலுத்தப்பட்டபோது ஜிஐபி அதிகரித்தது. இக்கணிப்புகள் குளுகோசுக்கு உரிய சிறுகுடல்-இன்சுலின் ஊடச்சுவில் ஜிஐபிக்கு முக்கியப் பங்கிருப்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. மேலும், ஜிஐபி உடலியக்கச் செறிவில் மனிதர்களில் இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தூண்டுகிறதென்று தெரிவிக்கப்பட்டது.[85]

**இரத்தநாள இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பெப்டைடு (விஐபி) மோடோலின் மற்றும்**
**இன்சுலின் வெளியிடும் பலி பெப்டைடு (ஐர் ஆபி)**

மோடோலின், இன்சுலின் வெளியீட்டினைத் தூண்டவில்லையெனத் தெரிகிறது.[84] விஐபியும் இந்த இயக்கத்தில் வினையற்றதாகத் தெரிகிறது.[86] மற்றுமொரு பாலிபெப்டைடு குளுகோசு வழங்கியபிறகு நிகழும் இன்சுலின் சுரப்பினைச் சீர்படுத்தலாமென்பதை டர்னர் என்ற ஆய்வாளர்[87] தெரிவித்துள்ளார். இவர் இந்தப் பொருளுக்கு இன்சுலின் வெளியிடும் பாலிபெப்டைடு (insulin releasing polypeptide) என்று பெயரிட்டார். ஓரளவு சுத்திசெய்யப்பட்ட ஐஆர்பி உடல் உள் சோதனைகளில் எலிகளில் குளுகோசினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்பினை மிகுதியாக்கியது.[89] இந்த ஆய்வு முடிவுகள் ஜிஐபி

கண்டுபிடிப்பதற்கு முன் பெறப்பட்டவை. மூடியும் மற்றும் இவரது சக ஆய்வாளர்களும் சிறுகுடலில் இன்சுலின் வெளியிடும் இயக்கமிருப்பதாகவும் (Insulin releasing intestinal activity, IRA)[88], இது மற்றைய சிறுகுடல் ஹார்மோன்களிலிருந்து தனித்ததென்று தெரிவித்துள்ளார்கள். ஐஆர்பி, ஐஆர்ஏ இவையிரண்டையும் இன்சுலின் வெளியிடும் ஹார்மோன்களாகக் கருதுவதற்கு இவற்றை ஜிஐபியினின்றும் பிரித்திடவேண்டும்.

**நீரிழிவு நோயில் உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள்:**

இது, இருமுறைகள் கொண்டு ஆராயப்பட்டது. முதலாவதாக நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தில் உணவுப்பாதை ஹார்மோன்களின் விளைவுகள் ஆராயப்பட்டன, இரண்டாவதாக நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவீட்டுமுறைகொண்டு பிளாசுமாவில் காணப்படும் உணவுப்பாதை ஹார்மோன்களின் செறிவுகள் அளவிடப்பட்டன. பல ஆய்வுகளில், செக்ரடினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் சுரப்பு வேகம், நீரிழிவு நோயாளிகளிலும் பாதுகாக்கப்படுகிறதென்றும் இத்தகைய நோயாளிகள் குளுகோசுக்கு அல்லது டொல்புடமைடுக்கு குறைந்த இன்சுலின் சுரப்பினைக் கொண்டுள்ளார்களென்பதையும் தெரிவிக்கின்றன.[90-95]

கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பின் பற்றாக்குறையினைப் பெற்றுள்ள நோயாளிகளிடம் செக்ரடினினால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் வெளியீட்டுத்திறன் குறைந்து காணப்பட்டது.[96-97] முயல்களில் விர்சங்க் என்ற சுரப்பு நாளத்தைக் கட்டியதால், நாளமுள்ள சுரப்பு இயக்கம் அழிக்கப்பட்டது. இத்தகைய முயகளில் நாளமில்லாச் சுரப்பு இயக்கம் நன்னிலையிலிருந்தபோது செக்ரடினுக்கு மேலே கூறப்பட்ட விளைவுகள் ஏற்பட்டன.[98-99] டெக்கர்ட்டு அவரது சக ஆய்வாளர்களும், செக்ரடின் கணையத்திசுவில் பைகார்பனேட் சுரப்பு வழியாக இரண்டாம்நிலை ஹைட்ரஜன் அயனிச் செறிவு மாற்றத்தை விளைவிப்பது (PHchanges) இன்சுலின் சுரப்புக்குக் காரணமாக அமையலாமென்று ஊகித்தார்கள். இவ்விளைவு பீட்டா செல்களின் சோடியம் அயனிகள் வாரி இறைக்கும் முறைமையினைத்தடைப்

படுத்துவதாகவும் அல்லது பீட்டா செல்களுக்குள் கால்சியம் அயனிகள் புகுவதை ஊக்குவிப்பதாலும் ஏற்படலாம். கணைய நாளமுள்ள சுரப்பு இயக்கம் குறைந்த நோயாளிகளிடம், செக்ர டினைத் தொடரும் குறைந்தஅளவு இன்சுலின் சுரப்பு, கணைய நாளமுள்ள சுரப்பில் பைகார்பனேட் சுரப்புக் குறைவதின் பிரதி பலிப்பாக இருக்கலாம். பீப்பரும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும் 100, பீட்டா செல்களிலுள்ள குடல் ஏற்பிகள் (entero receptors), தனிப்பட்ட நாளமுள்ள நாளமில்லா சுரக்கும் உள் கணையத் தின் வாய்க்கால் மூலம் வேதிமத் தூதுவர் பொருட்களினால் முடுக்கப்படுவதாகவும், இவ்வேதிமங்கள் நாளமுள்ள கணையத் திசுக்களின் ஆரம்பக் குறியிலக்கினால் உண்டுபண்ணப்படுகிற தென்றும் கருதுகிறார்கள். வெர்னர் மற்றும் போர்டே என்ற ஆய்வாளர்கள்[101], குளுகோசும், செக்ரடினும் இயக்கத்தில் வேறு படும் இன்சுலின் சேமிப்புக் கிடங்குகளைத் தூண்டுவதாகவும் ஆனால் இத்தூண்டல் ஒவ்வொன்றிற்கும் தீவிர எதிர்ச்செயல் ஒரு தூண்டல் மற்றொரு தூண்டலுக்கு முன் வெளியாவதைப் பொறுத்து நிருணயிக்கப்படுகிறதென்றும் குறிப்பிட்டுள்ளார்கள்.

நீரிழிவு நோயில் செக்ரடின், கேஸ்டிரின் ஏனைய உணவுப் பாதை ஹார்மோன்களின் அளவுகள் பற்றிய ஆய்வுகள் மிக அரிதாகக் காணப்படுகின்றன. அண்மைக் காலங்களில் நீரிழிவு நோயில் குளுக்ககானின் அளவுகள் ஆராயப்பட்டுள்ளன. நீரிழிவு நோயில் இரத்தக் குளுக்ககானின் இயல்பற்ற அளவு பல ஆய்வு களிலிருந்து தெரியவருகிறது. நீரிழிவுநோயில், ஆர்ஜினினிக்கு அதிக அளவு குளுக்ககான் சுரப்பும், இந்நோயில் குளுக்ககான் சுரப்பினைக் குளுகோசு தடை செய்யமுடியாத நிலையும் காணப்படுகின்றன.[102,103] நீரிழிவு நோயாளிகளில் அதிக எடை பெற்றவர்களாக இல்லாதிருப்பினும் அடிமட்ட குளுக்ககான் அளவு மிகுந்தும் சிரை வழியாகச் செலுத்தப்படும் அலனினுக்கு மிகுந்த குளுக்ககான் எதிர்ச்செயலும் காணப்படுகின்றன.[104] சில நீரிழிவு நோயாளிகள், இயல்பான நிலையில் குளுகோசு பெற்றபோது குளுக்ககான் அளவு குறைவதற்கு மாறாக அதிகரித்த குளுக்க கான் சுரப்பினைப் பெற்றிருந்தார்கள்.[105] இந்நிலை இன்சுலின்

பற்றாக்குறை நிலையுடன் தொடர்புடையது. இன்சுலின் பற்றாக் குறை உள்ள எலியின் கணைத் திட்டுகள் அதிக அளவு குளுக்க கானைச் சுரக்கின்றன. இந்த அதிகரிப்பும் இன்சுலின் சேர்க்கும் போது நிவர்த்திக்கப்படுகின்றது.[106,107] குளுக்ககான் அளவு, மெலிந்த நீரிழிவு நோயாளிகளில் அதிகரித்துக் காணப்படுகிறது.[108] குளுக்ககானின் இயல்பற்ற நிலை சிறு எண்ணிக்கையில் ஆன நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் உணவினைச் சீர் செய்யும் போது நிவர்த்திபண்ணப்பட்டது. சில நீரிழிவு நோயாளிகளின் பிளாசுமா கேஸ்டிரின் அளவு அதிகரித்துக் காணப்பட்டது நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், வாய்வழி குளுகோசுக்குக் கேஸ்டிரின் எதிர்ச்செயலானது, இன்சுலின் சுரப்புக்குத் தலைகீழாகத் தொடர்புடையதாக இருந்தது.

கதிரியக்கத் தடைகாப்பு இயக்கங்கொண்டு கணைய குளுக்ககானை அளவிடும்போது, சிறுகுடல் குளுக்ககானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கமுள்ள பொருளும் சேர்ந்து அளவிடப்பட்டன. சிறுகுடலின் இப்பொருள் கணைய குளுக்ககானை ஒத்த பொருளாக மாற்றப்படுகிறதென்று அறியப்பட்டது[50], ஆகவே நீரிழிவு நோயில் அதிகரித்த குளுக்ககான் கணையத்திலிருந்து உண்டாவதால் அல்லது சிறுகுடலிலிருந்து உண்டாவதாவென்பது சர்ச்சைக்குரியதாகும்.

**நீரிழிவு நோயில் கணையம் மற்றும் சிறுகுடல் ஹார்மோன்களைச் சுரக்கும் கட்டிகள்:**

**கணைய பீட்டா செல்களில் கட்டிகள் (Iusulinoma)**

இன்சுலின் சுரக்கும் கட்டிகளை உடைய நோயாளிகள், வாய்வழி சர்க்கரை ஏற்றம் திறனில், நீரிழிவு நோயாளிகளை ஒத்தவர்களாகயிருக்கிறார்கள்.[109] இந்நிலை இயல்பான நிலையினின்றும் மாறுப்பட்டதாதம் இதுபோன்ற இயல்பற்ற நிலை இன்சுலின் தன்னிச்சையாகச் சுரப்பதினாலோ, இயல்பற்ற இன்சுலினாலோ, சோமாகி விளைவினாலோ (Somagy effect)[110] ஏற்படலாம். ஆனாலும், இந்நிலையினை நீரிழிவினின்றும் பிரித்துக் காண்பது கடினமல்ல.

### வெர்னர் மோர்ரிசன் குறிகுணக் கூட்டு (Verner Morrizon Syndrome)

இது நீர் வெளியேற்றமுள்ள வயிற்றுப்போக்கு மற்றும் பொட்டாசியக் குறைவு, ஹைட்ரோகுளோரிக் அமிலம் அற்ற நிலைகொண்டுள்ள குறிகுணக்கூட்டு (WDHA) எனக் குறிப்பிடப் பட்டுள்ளது. இப்பிணியினைப் பற்றி 1957-இல் வெர்னர் மற்றும் மோர்ரிசன் என்ற ஆய்வாளர்கள் விவரித்துள்ளார்கள்[111] 17 நோயாளிகள் 9 நபர்கள் இரத்த அதிசர்க்கரை பெற்றிருந் தார்கள்.[112] கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறனின் கோளாறு, தீவிர பொட்டாசியக் குறைவு ஏற்படுத்தும் குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்தில் வேறுபாட்டின் விளைவாகயிருக்கலாம்.[113,114] அண்மையில், இக்கட்டிகள் கேஸ்டிரின் தடைமப் பாலி பெப்டைடி னையோ.[115] அல்லது இரத்த நாள இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பெப்டைடினையோ[116] சுரக்கலாமெனத் தெரிவிக்கப்பட்டது. தற்போது கிடைத்துள்ள ஆதாரங்கள், இக்கட்டிகள் இரத்தநாள இயக்கமுள்ள பாலி பெப்டைடினைச் சுரக்கின்றன என்பதனை வலுப்படுத்துகின்றன. ஆகவே, மிதமான நீரிழிவு இந்த ஹார் மோனினால் தோற்றுவிக்கப்படலாம். ஏனெனில், இது கிளை கோசின் சிதைவு மற்றும் இரத்த அதிசர்க்கரை ஆகியவற்றை ஏற்படுத்தியது.[117]

### குளுக்ககான் சுரக்கும் கணைய ஆல்பா செல்களின் கட்டிகள் (Glucagonomas)

கணைய ஆல்பா செல்களின் கட்டி, குளுக்ககான் சுரப்ப தாகக் கணிக்கப்பட்டது.[118] இந்நோயாளி, மித நீரிழிவு உடைய வராகவும், நீர்கோத்ததோல் சொறிப்படையும் பெற்றிருந்தார். இவர் இறந்துபிறகு, கணையத்தினைச் சோதித்ததில் ஆல்பா செல்களில் புற்றுநோய் காணப்பட்டது. இதுபோன்ற மற்றொரு நோயாளி பற்றி சர்ச் மற்றும் கிரேன் என்ற ஆய்வாளர்கள் விவரித்துள்ளார்.[119] ஆல்பா செல்கள் கட்டியுடனும் நீரிழிவு நோயுடனும் காணப்பட்ட ஒரு நோயாளி பற்றி விவரிக்கப் பட்டுள்ளது.[120] மேல்லின்சனும், அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[121]

குளுக்ககான் சுரக்கும் கணயை ஆல்பா செல்களின் கட்டிகளுடைய 9 நோயாளிகளை ஆராய்ந்தார்கள். இந்நோயாளிகள் செல் சிதைவுறும் மற்றும் இடம் பெயரும் தோல் வீக்கங்களையும், வாய்ப்புண்ணையும் மற்றும் எடை இழப்பையும் பெற்றிருந்தார்கள். இடர்களில் 7 நோயாளிகள் நீரிழிவினைப் பெற்றிருந்தார்கள். 9 நோயாளிர்ள் கணையக் கட்டி உடையவர்களாக இருந்தார்கள். இவர்களின் இரத்தத்தில் அல்லது கட்டியில் குளுக்ககான் அளவு கதிரியக்கத் தடைக்காப்பு அளவீடு முறை கொண்டு நிர்ணயிக்கப்பட்டது. ஒரு நோயாளியின் கட்டியை அறுவைச் சிகிச்சை மூலம் நீக்கியபிறகு நோயாளி நன்னிலை அடைந்தார். கிளீசனும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்.[122] உணவு செறிமானப் பாதைக் கோளாறுடன், குண்டிக்காய் கட்டியுடைய ஒரு நோயாளி பற்றி விவரித்துள்ளார்கள். இக்கட்டியில், கணைய ஆல்பா செல்களை ஒத்த நிறமி ஏற்கும் திறனுள்ள செல்களிலிருந்தன. இக்கட்டியில் குளுக்ககானை ஒத்த தடைகாப்பு இயக்கம் (ஜிஎல்ஐ) செறிந்திருந்தது. தடைகாப்பு ஆய்வுகள் மூலமும் மூலக்கூறு எடை அடிப்படையிலும் கணைய ஜிஎல்ஐயை விட சிறுகுடல் ஜிஎல்ஐயை இது ஒத்திருந்தென அறியப்பட்டது. இந்நோயாளி மிதமான நீரிழிவு நோயுடையவராக இருந்தார்.

### இரத்தச் சிறுகுடல் கட்டிகள்

சொல்லிங்கர்-எல்விசன் கட்டி (zollingar-Ellison tumor) கேஸ்டிரின் உற்பத்தி செய்கிறது. இந்நோயாளிகளில் நீரிழிவு காணப்படவில்லை. செக்ரடின், சிசிகே-ஜிஐபி அல்லது மோடோலின் உற்பத்தி செய்யும் கட்டிகள் பற்றிய தகவல்கள் இல்லை.

### உணவுப்பாதையில் நீரிழிவு நோயின் விளைவுகள்

#### வயிறு

நீரிழிவு நோயில், மரணத்தை விளைவிக்கும் பெரினிசியஸ் குருதிச் சோகையும் (Pernicious anemia) அமிலச் சுரப்பற்ற நிலையும் அதிகரித்துக் காணப்படுகின்றன. ஏபினோடிவிட்சினால் ஆராயப்பட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளில் 39% நபர்கள்,

அமில சுரப்பற்ற நிலையினைப் பெற்றிருந்தனர் (achlorhydria)[123]. இது, நீரிழிவு நோய்க்கும், அங்கங்களுக்குரிய தன்-தடைகாப்பு இயக்கத்தினால் தோன்றும் நோய்க்களுக்கும் இடையே உள்ள தொடர்பினால் ஏற்படலாமென்று தெரிவிக்கப் பட்டது[124]. இயற்கையான நல மனித சீரத்துடன் ஒப்பிடும் போது, நீரிழிவு நோயாளிகளின் சீரத்தில் வயிற்று பெரைட்டல் செல்களின்(Parietal cells) எதிர்ப்புப் பொருட்களின் நிகழ்வு அதிகரித்தது இத்தகவல்களிலிருந்து பெரினிசியஸ் குருதிச் சோகை, நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் மிகுந்து நிகழ்ந்திட எதிர்பார்க்கப்படுகிறது. பல ஆய்வுகள், உடல்நலமுள்ள மனிதர்களிடம் நிகழ்வதைவிட, நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பெரினிசியஸ் குறுதிச் சோகை 10 மடங்கு அதிகரித்து நிகழ்வதாகத் தெரிவிக்கின்றன.[125-127] இக்குறுதிச் சோகை முதியவர்களிடம் அதிகம் நிகழ்வதைக் கருத்தில்கொண்டால், இந்நிகழ்வு மேலும் அதிகரிக்கலாம். இர்வினும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும் உள்ளீட்டுத் துணைக் கூறின் எதிர்ப்புப்பொருள் (intrinsic factor antibody) நிகழ்வு 40 வயதுக்கு மேற்பட்ட பெண் நீரிழிவு நோயாளிகளின் சீரத்தில் மிகுத்திருப்பதாகவும் மேலும் ஆராயப்பட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளில் பெரும்பான்மையினர் மறைந்திருக்கிற பெரினிசியஸ் குறுதிச் சோகை பற்றிய ஆதாரம் பெற்றிருந்தனர் என்றும் தெரிவித்திருந்தனர்.[124]

நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், இயல்பான மனிதர்களைவிட, வயிற்றுப்புண் நிகழ்வு குறைந்து காணப்படுகின்றது.[125,128] நீரிழிவு நோயாளிகளில் அமிலச் சுரப்பு குறைவு இதற்குக் காரணமாக அமையலாமென்கிற வாய்ப்புள்ளது.

நீரிழிவு நோயில் வயிற்றின் அசைவுமுறைக் குறைந்து காணப்படுகிறது.[129,130]. இது தன்னிச்சை நரம்புமண்டலப் பாதிப்பினால் ஏற்படலாம். ஏனெனில், இந்நோயாளிகளில் 1/3 பிரிவினர் தன்னிச்சை நீரிழிவுத் கழிச்சல் நோயுடையவர்களாக இருக்கின்றனர்.[131] சில நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் காரணம் தெரிந்துகொள்ளமுடியாத வாந்தி ஏற்படுகிறது. ஆனால் இது வயிறு அசைவு முறையிலிருந்து வேறுபட்ட தனித்த இயக்க

மாகும். இத்தகைய நோயாளிகளுக்குப் பெரிய உணவினை வழங்கும்போது பைலோரஸ் வழியாக மிக எளிதாய் இவ்வுணவு செல்கிறது. ஆனால், டியோடினத்தின் முதற்பகுதி நிரம்புவது கடினமாகயிருக்கலாம். சிறுகுடல் எல்லைக் கோடிடப்படவில்லை.[131]

### குடல்

நீரிழிவு வயிற்றுப் போக்கானது, இன்சுலின் தேவைப்படும் கடுமையான நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் வழக்கமாகக் காணப்படுகிறது. இவர்களிடம் தன்னிச்சை நரம்பு மண்டலக் கோளாறும் காணப்படுகிறது.[131] வயிற்றுப்போக்கானது, தன்னிச்சை நரம்பு மண்டலக் கோளாறினால் ஏற்படலாம். ஆனால் சிறுகுடலில் இயல்பற்ற உயிர்நுண்ம வளர்ச்சி ஒரு காரணமாகயிருக்கலாம்.[134] சிறுகுடலில் நாளமில்லாச் சுரப்பின் இயல்பற்ற நிலை சிறுகுடல் இயங்கு நிலையில் இயல்பற்ற தன்மையினை உண்டு பண்ணலாமென்பது ஓர் ஊகக் கருத்தாகும்.

### கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பு

சில நீரிழிவு நோயாளிகள் கணைய நோய்களான கணைய அழற்சி அல்லது கணையப் புற்று போன்றவற்றைப் பெற்றிருப்பார்கள். இவை நீரிழிவு நோய்க்குக் காரணிகளாகலாம். காரணம் அறியப்படாத நீரிழிவு நோய்க்குக் கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பு இயக்க இயல்பற்ற நிலை காரணமாக அமையலாமென்பது நம்பகமாகச் சொல்வதற்கில்லை. கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பின் இயல்பற்ற நிலை அடிக்கடி காணப்படுகின்றது. ஆனால், இது நீரிழிவுக் குறிகுணங்களைத் தோற்றுவிப்பதில்லை. பல ஆண்டுகளானாலும் நீரிழிவுக் குறிகுணங்கள் தோன்றுவதில்லை.[135] நீரிழிவு நோயில் கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பு இயல்பற்ற நிலை அதிகமாக நிகழ்கிறது என்பது ஆய்வாளர்களால் மறுக்கப்பட்டுள்ளது.[136–138] இவர்கள், கணைய நாளமுள்ள சுரப்பு நீரிழிவு நோயில் இயல்பாக இயங்குகிறதென்று தெரிவித்துள்ளார்கள்.

**சிறுகுடலில் இன்சுலின் மற்றும் நீரிழிவு நிவாரண மருந்துகளின் விளைவுகள்**

**இன்சுலின் :** சிறுகுடலில் இன்சுலின் விளைவுகள் சர்ச்சைக் குரியது. அல்லாக்சான் வழங்கி அல்லது கணைய நீக்கம் செய்து இன்சுலின் பற்றாக்குறையை உண்டுபண்ணிய போது. சிறு குடலில் குளுகோசு போக்குவரத்து அதிகரித்தது.[139,140] சிறு குடலின் அதிகரித்த குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சல் இன்சுலின் செலுத்தியபோது குறைந்தது.[139] இவ்வாறு இருந்தாலும், இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருள் வழங்கப்பட்ட நபர்களுக்கு இன்சுலினைத் தமனி வழியாகச் செலுத்தியபோது சர்க்கரை உள்உறிஞ்சல் குறிப்பிடுமளவு அதிகரித்தது.[141] உடல்வெளிச் சோதனையில் எலியின் சிறுகுடல் பை தயாரிப்பில் குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சப்படுவதை இன்சுலின் [142], அதிகரித்தது.

**சல்பனைல் யூரியாக்கள்**

டொல்புடமைடும், கிளிபன் கிளமைடும் எலி ஜுஜுனத்தின் தலைகீழாகப் புரட்டப்பட்ட பை தயாரிப்புகளில், துரித குளுகோசு இடப்பெயர்ச்சியைக் குறைத்தன[143] சல்பைனைல் யூரியாக்கள் செல் உள்ளே ஏடிபி (ATP) விநியோகத்தைத் தடைசெய்து சிறுகுடலின் குளுகோசு போக்குவரத்து வழிமுறையினைப் பாதிக்கின்றன என்பதாகக் கூறப்படுகின்றது ஆனால் உயிருள்ள எலிகளில் சல்பைனைல் யூரியாக்கள் சிறுகுடலில் கேலக்டோசுப் போக்குவரத்தினை அதிகரித்தன.[144] இத்தகைய செயல், இன்சுலின் சுரப்பில் இம்மருந்துகளின் தீவிர விளைவினால் தோல்வி அடைந்தது.[145] சல்பைனைல் யூரியாக்களை நீண்ட காலமாக உட்கொண்டு வரும் நோயாளிகளில் சிறுகுடலில் குளுகோசு போக்குவரத்துப் பாதிக்கப்பட்டிருக்கிறதா என்ற கேள்விக்குத் தற்போது விடையில்லை. பைகுவனைடுகள், குளுகோசினைச் சிறுகுடல் உள்ளுறிஞ்சல் செய்வதைக் குறைக்கிறது. இதனால் வழக்கமான வாய்வழி குளுகோசு ஏற்கும் திறன் சோதனையில் குளுகோசின் எதிர்ச்செயல் தட்டையாக அமைந்திருந்தது.[146] பென்பார்மினை (Phenformin) சோத

னைக்கு முன் வழங்கியபோது வாய்வழிக் குளுகோசுக்கு குளுகோசு மற்றும் இன்சுலின் எதிர்ச்செயல்களைத் தட்டையாகச் செய்தன. ஆனால், சிரை வழியாகக் குளுகோசு செலுத்தும் போது இது நடைபெறவில்லை. இதிலிருந்து பென்பார்மின் சிறுகுடல் குளுகோசுப் போக்குவரத்தினைத் தடைசெய்கிறதென்பதனை அறியலாம்.[144] பென்பார்மின் மேலும் கணையத்தின் நாளமுள்ள சுரப்பின் இயக்கங்களையும் செக்ரடின் செயல்களையும் பாதிக்கலாம்.[148] குருட்ஸ்பெல்ட் என்ற ஆய்வாளர், பைகுவனைடுகள், உணவு உட்கொண்ட பிறகு இன்சுலின் சுரப்பினைத் தடைசெய்கின்றனவென்றும் மேலும் அவர் குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சப்படுவதையும் மற்றும் சிறுகுடல் ஹார்மோன்களின் சுரப்பினையும் பாதிப்படையச் செய்வதன் மூலம் இச்செயல் நிகழ்கிறதென்று தெரிவிக்கின்றார்.[149]

**முடிவுகள்:**

இன்சுலின் கண்டுபிடிப்பு, பல நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு இயற்கையான வாழ்க்கையினைப் பெற்றிட வழிவகுத்துள்ளது. ஆனால் நீரிழிவு நோயின் கொடுமையான நாட்பட்ட விளைவுகள் முன்னேறுவதைத் தடைசெய்யவில்லை. நீரிழிவு நோயில் உணவுப் பாதையில் இந்நோயின் குழப்பங்கள் உண்டாக்கும் விளைவுகள் இந்தப் பகுதியில் விரிவாக விளக்கப்பட்டுள்ளன. இதுபோன்று நீரிழிவு மருந்துகளும் இன்சுலினும் சிறுகுடலில் உண்டாக்கும் விளைவுகளும் விவரிக்கப்பட்டுள்ளன. ஆனால், இவ்வழிமுறைகளினால் மட்டும் இந்நோய் விளக்கப்படமுடியாது.

கதிரியக்கத் தடைகாப்பு அளவீட்டு முறை கண்டுபிடிப்பு, நீரிழிவு நோயில் இன்சுலின் சுரப்பினைத் துல்லியமாக அளவிட வழிவகை செய்துள்ளது. ஆனால், இப்பகுதியில் செய்யப்பட்ட விரிவான ஆய்வுகள், குறிப்பாக நீரிழிவு நோய் தோன்றுவதற்கு முன் இன்சுலின் சுரப்பு பற்றியன, குழப்பமான முடிவுகளைத் தந்துள்ளன. நீரிழிவு நோயாளிகளின் வாழ்க்கையின் குறிப்பாக நீரிழிவு தோன்றுவதற்கு முன் இன்சுலின் சுரப்புத் தன்மை பற்றி ஆழமான ஆய்வுகள் தேவைப்படுகின்றன. நீரிழிவு

தோன்றுவதற்கு முந்திய நிலையின் பரப்பினை வரையறுப்பது கடினமாகும். நீரிழிவுக்கு முந்தைய நிலையில் இன்சுலின் சுரப்பினைப் பற்றிய பலதரப்பட்ட தகவல்கள், ஆய்வாளர்கள் பலதரப்பட்ட நீரிழிவுக் குழுக்களை ஆராய்கிறார்களென்பதைக் குறிக்கின்றன. ஆனால், இவ்வாய்வுகளிலிருந்து நீரிழிவு நோயாளிகள் இன்சுலின் முற்றும் வெறுமையாக்கப்பட்ட நிலையினை அடைகிறார்களென்பதும், இந்நிலை நீரிழிவு நோயின் அறிகுறிகளைத் தோற்றுவிக்கிறதென்பதும் தெளிவாகின்றன.

இன்சுலின் சுரப்பில் உணவுப்பாதை ஹார்மோன்கள் போதுமான சீர் செய்யும் திறன் பெற்றுள்ளதா? இதுவே இன்சுலின் இன்சுலின் சுரப்பு வழிமுறைமை தவறுவதற்குக் காரணமாக அமைந்துள்ளதா? இவை போன்ற வினாக்களைக் கருத்தில் கொள்ள வேண்டும். சிறுகுடல் ஹார்மோன்களையும், கணைய ஹார்மோன்களையும் சீர்செய்யும் நரம்பு வழிமுறைமைகளைப் பற்றியும் மற்றும் சிறுகுடல் ஹார்மோன்களைப் பற்றியும் தனியாக ஒருவர் ஆழ்ந்து கவனித்திட வேண்டும். நரம்பு வழிமுறைமை கணைய இன்சுலின், குளுக்ககான் சுரப்புகளில் மிக முக்கியமானதாகும். சிறுகுடல்-இன்சுலின் ஊடச்சு, நீரிழிவு நோயில் மிகுந்த இயக்கமுடையதாகயிருப்பதாகவும், இம்மிகு இயக்கம் வேகஸ் நரம்பினால் எழுப்பப்படலாமென்றும் ஒரு ஆய்வாளர் குழு தெரிவித்துள்ளது.[150] நீரிழிவு நோயில் இன்சுலின் சுரப்பின் நரம்பு மண்டலப் பங்கு இன்னும் ஆய்வு செய்யப்பட வேண்டியுள்ளது.

ஜோர்பெஸ் மற்றும் மத் என்ற ஆய்வாளர்களின் தீவிர முயற்சியினால் உணவுப் பாதையும், நாளமில்லாச் சுரப்புகளை உற்பத்தி செய்யும் உறுப்பாக ஏற்றுக் கொள்ளப்பட்டுள்ளது. கேஸ்டிரின், மோடோலின் போன்ற ஹார்மோன்கள் இன்சுலின் சுரப்பிலும் கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்திலும் விளைவுகள் ஏற்படுத்தவில்லை. ஆகவே நீரிழிவு நோய் தோற்றத்தில் இவற்றின் பங்கினை நீக்கிவிடலாம். தற்போது நன்கு இனம் கண்டுபிடியாத சிறுகுடல் ஜிஎல்ஐ, இன்சுலின் சுரக்கச் செய்யும்

பெப்டைடுகள் போன்றவற்றையும் கருத்தில் கொள்ளவேண்டியதில்லை. நீரிழிவுத் தோற்றத்தை மட்டும் கருத்தில் கொள்ளும் போது, கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்திலும் மற்றும் இன்சுலின் சுரப்பில் விளைவுகளை ஏற்படுத்தும் நன்கு இனம் காணப்பட்ட ஹார்மோன்களின்பால் நாம் கவனம் செலுத்திட வேண்டும். இந்த ஹார்மோன்களாவன: வயிற்றுச் சுரப்புத் தடைம பாலிபெப்டைடு (ஜிஐபி), செக்ரடின், கணைய குளுக்ககான், இரத்தநாள இயக்கமுள்ள சிறுகுடல் பாலிபெப்டைடு (விஐபி) தற்போது இன்சுலின் சுரப்பில், கோலிசிஸ்டோகினின்–பேங்கிரியோசைமின் (சிசிகே- பிசெட்) பங்கு தெளிவாக இல்லை. ஏனெனில் இத்தயாரிப்பில் திறன்மிக்க இன்சுலின் சுரப்பினைத் தூண்டும் ஜிஐபி கலந்து காணப்படுகிறது. தற்போது ஜிஐபி மட்டும் சிறுகுடல்-இன்சுலின் ஊடச்சு சீரமைப்பில் பங்குபெறும் ஹார்மோனின் பல தகுதிகளைப் பெற்றுள்ளது. இந்த ஹார்மோன்களைப் பற்றிய ஆய்வு முடிவுகள் ஓர் ஆய்வுக் கூடத்திலிருந்து மட்டும் வந்துள்ளன. ஆகவே இம்முடிவுகளைப் மற்ற ஆய்வாளர்களும் உறுதிசெய்யவேண்டும். கதிரியக்கத்தடை இயக்க அளவீட்டு முறை, சிறுகுடல் ஹார்மோன்களை அளவிட வழிவகுத்தாலும் இம்முறைகொண்டு கணிக்கப்பட்ட அளவில் ஓர் ஆய்வு கூடத்திற்கும் மற்றொரு ஆய்வுக் கூடத்திற்கும் மாறுதலிருக்கிறது. ஆகவே, இம்முறையினைத்தருவதிலும் இம்முறைக்கொண்டு தனிப்பட்ட ஹார்மோனை அளவிடுதலிலும் சிரமம் உள்ளது. திசுக்களிலும், இரத்தத்திலும் காணப்படும் சிறுகுடல் ஹார்மோனின் வடிவமைப்பினை இனம் கண்டபிறகும் இதுபோன்று இந்த முறையின் தனிவகைப் பண்பினை வரையறுத்தபிறகும் இந்த அளவீட்டு முறைகொண்டு பெறப்படும் தகவல்களை நன்கு புரிந்துகொள்ளமுடியும். கதிரியக்கத் தடைகாப்பு இயக்க அளவீட்டு முறையுடன் மற்ற துல்லியமான உயிர் அளவீட்டுமுறை (Bioassay), ஏற்பிகளின் இருக்கை அளவீட்டு முறைகொண்டு அளவீடு செய்தால் பயனுள்ள தகவல்கள் பெறமுடியும். சிறுகுடல் இன்சுலின் ஊடச்சு நீரிழிவுத் தோற்றத்தில் ஒரு பங்கினை பெற்றுள்ளது என்ற கருத்தினை வலியுறுத்த இன்னும் பல ஆய்வு வளர்ச்சிகள் தேவைப்படுகின்றன. இருப்பினும் சில சிறுகுடல் ஹார்மோன்கள்

இந்நோயின் சில கூறுகள் தோன்றுவதில் பங்கு ஏற்கின்றன. உதாரணமாக இளமை நீரிழிவில், இன்சுலின் கூருணர்விற்குச் சர்க்கரை குறைந்த நிலைக்குக் குளுக்ககானின் வறிய எதிர்ச் செயல் காரணமாக அமையலாம்.

சில நேரங்களில் ஹார்மோன்களைச் சுரக்கும் கட்டிகள் நோய்த் தோற்றத்தில் ஹார்மோனின் பங்கினை விளக்கிட உதவலாம். குளுக்ககான் சுரக்கும் கணைய ஆல்பா செல்களின் கட்டி நோயில் நீரிழிவும் சேர்ந்து காணப்படுகின்றது. இந்நோயினை அண்மையில் ஆராய்ச்சி செய்த ஆய்வாளர்கள் இந்நோயில் மிகுத்த குளுக்ககான் செறிவு மிதமான நீரிழிவினை உண்டு பண்ணுகிறதென்றும் ஆனால் குளுக்ககான் சுரப்பில் சிறு இயல் பற்ற நிலை, காரணம் அறியப்படாத நீரிழிவு நோய்த் தோற்றத்தில் பங்கு ஏற்கலாமென்ற கருத்திற்கு இது ஆதரவு அளிக்காதென்றும் தெரிவித்துள்ளனர்.[121] இருப்பினும் குளுக்ககான் சுரப்பி சிறு இயல்பற்ற நிலை பல்லாண்டுகள் நீடிக்குமாயின் இது நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கலாம் என்ற கருத்தினைப் புறக்கணிக்க முடியாது. விஜ்பி கட்டிகளுடையவர்களிடமும் நீரிழிவு காணப்படுகிறது. ஆனால் இதர சிறுகுடல் ஹார்மோன்களைச் சுரக்கும் கட்டிகளைப் பற்றிய தகவல்கள் பெற காத்திருக்க வேண்டியுள்ளது.

தற்போதைய தகவல்களிலிருந்து நீரிழிவுத் தோற்றத்தில் சிறுகுடல் இன்சுலின் ஊடச்சுவின் பங்கு ஓர் ஊகமாகவே உள்ளது என்பதனை அறியலாம். இப்பகுதியின் இயல்பற்ற நிலை நீரிழிவு நோய் தோன்றி வளர்வதற்கு ஊக்கமளிக்கலாம். ஆனால் இதுவரை வெளிப்படையான இயல்பற்றநிலை வரையறுக்கப்படவில்லை. நீரிழிவு போன்ற குழப்பமான நோயில் உடம்பின் பல அமைப்புகள் பழுதடைகின்றன இந்நோயில் இயல்பற்ற நிலை முதல் நிலையாக அல்லது இரண்டாம் நிலையாக நிகழலாமென்று கணிப்பது கடினமாகும். மிக விரைவாக வளர்ந்து வரும் சிறுகுடல் ஹார்மோன் துறை, நீரிழிவு நோயில் கவனத்தைத் திருப்பியுள்ளது. இத்துறையின் ஆய்வு முன்னேற்றம் இப்புதிரான நோயை நன்கு அறிந்து கொள்ள வழிவகை செய்யும்.

## References

1. Bayliss, W.M., Starling, E.H.; J. Physiol. (Lond.) *28*, 325 (1902).

2. Moore, B., Edie, E.S., Akram J.H.; Biochem. J., *1*, 28 (1906).

3. Dupre, J.; Lancet, *ii*, 672 (1964).

4. McIntyre, M., Holdsworth, C.D., Turner, D.S.; J. Clin. Endocrinol., *25*, 1317 (1965).

5. Perley, M.J., Kipnes, D.M.; J. Clin. Invest., *46*, 1954 (1967).

6. Dupre, J. Curtis, J.D., Unger, R. H., Waddell, R.W., Beck, J.C.; J.Clin. Invest., *48*, 745 (1969).

7. Malaisse, W., Malaisse Lagae, F., Wright, P.H., Ashmore, J.; Endocrinology, *80* 975 (1967).

8. Kasinuma, H., Kaneto, A., Kuzuya, T., Nakao, K.; J. Clin. Endocrinol., *28*, 1384 (1968).

9. Frohman, L.A., Ezdinli, E.Z., Javid, R.; Diabetes, *16*, 443, (1967).

10. Hakanson, R., Liedberg, G., Lundquist, I., Experientia, *27*, 460 (1971).

11. Watari, N.; Zellforsch, Microst. Anat., *85*, 291 (1968).

12. Orci, L., Cameron, D., Lambert, P.B., Kanazawa, Y., Amherdt, M., Stauffacher, W ; Acta Diabetal. Lat., *7* (suppll) 184 (1970).

13. Esterhuizen, A.C., Spriggs, T.L.B., Lever, J.D.; Diabetes, *17*, 33 (1968).

14. Porte, D.; J. Clin. Invest., *46*, 86 (1967).

15. Porte, D., Girardier, L., Seydoux, J., Kanazawa, Y., Posternak, J.; J. Clin. Invest., *52*, 210 (1973).

16. Homel, A., Fischer, K., Retzlaff, K., Knofler, H.; Diabetologia, *8*, 111 (1972).

17. Bloom, S.R.; Postgrad. Med. J., *49*, 607 (1973)

18. Grossman, M.I.; Gastroenterolgy, *52*, 882 (1967).

19. Gregory, R.A., Tracey, H.J.; Gut, *5*, 103 (1964).

20. Mcguigan, J.E.; Gastroenterology, *54*. 1105 (1968).

21. Yalow, R.S., Berson, S.A.; Gastroenterology, *58*, 1 (1970).

22. Mutt, V., Jorpes, J.E ; Recent Progress in Hormone Research, P. 483, (1967).

23. Jorpes, J.E.; Gastroentrology, *55*, 157 (1968).

24. Fry, A.C., Oldberg, E.; Amer. J. Physiol., *86*, 599 (1928).

25. Harper, A.A., Raper, M.S.; J. Physiol. (Lond), *102*, 115 (1943).

26. Jtracy, H.J., Gregory, R.A.; Nature (Lond), *204*, 935 (1967).

27. Celestin, L.R.; Nature (Lond). *215*, 763 (1967).

28. Murat, J.E., White, T.T.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *123*, 593 (19?6).

29. Magee, D.F., Nakamura, M.; Nature (Lond.), *212*, 1487 (1966).

30. Grossman, M.I.; Lancet, i, 1088 (1970).

31. Staub, A., Sinn, L., Behrens, O.K.; J.Biol. Chem. *214*, 619 (1955).

32. Wunsch, E.; Natureforscb, (B), *22*, 1269 (1967).

33. Baum, J., Simons, B.F., Jr., Unger, R.H., Madison, L.L.; Diabetes, *11*, 371 (1962).

34. Sokal, J.E., Sarclone, E.J., Henderson, A.M.; Endocrinology, *74*, 930 (1964).

35. Sokal, J.E.; Endocrinology, *78*, 538 (1966).

36. Samols, E., Marri, G., Marks, V.; Lancet, *ii*, 415 (1965),

37. Crockford, P.M., Porte, D.Jr.; Wood, F.C. Williams, R.H.; Metabolism, *15*, 114 (1966).

38. Pohl. S.L., Birnbaumer, L., Rodbell, M.; Science, *164*, 566 (1969).

39. Samds, E., Tyler, J., Marri, G., Marks, V.; Lancet, *ii*, 1257 (1965).

40. Samds, E., Tyler, J., Megyesi, C., Marks V; Lancet, *ii*, 727 (1966).

41. Kenny, A.J., Say, R.R.; J. Endocrinol., *25*, 1 (1962)

42. Unger, R.H., Ketterer H., Eisentraut, A.M., Metabolism, 15, 865 (1966)

43. Buchanan, K.D., Vance, J.E.; Aoki, T., Williams, R.H.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *126*, *813* (*1967*).

44. Buchanan, K.D.; The role of glucagon in health and disease. MD Thesis, University of Glasgow (1969).

45. Valverde, I., Rigopoulou, D., Marco, J. Faloona G.R. Unger, R.H.; Diabetes, *19*, 614 (1970).

46. Valverde, I., Rigopoulou, D., Marco, J., Faloona, G.R., Unger, R.H.; Diabetes, *19*, 624 (1970).

47. Murphy, R.F. Buchanan, K.D., Ebmore, D.T.; Biochem. Biophys. Acta, *303*, 118 (1973).

48. Heding, L.G.; Diabetologia, *7*, 10 (1971).

49. Buchanan, K.D. Flanagan, R.W.J. Murphy, R.F.; O Connor, F.A. Shahidullah, M. Europ, J. Clin, Invest, (1974). (abstract)

50. Flanagan, R.W.J., Buchanan, K.D., Murphy, R.F.; Diabetologia, *10*, 365 (1974).

51. Jorpes, J.E. Mutt, V. Magnusson, S., Steele, B.B. Biochem. Biophys, Res. Commun., *9*, 275 (1972).

52. Buchanan, K.D., Vance, J.E., Williams. R.H.; Diabetes, *18*, 381 (1964).

53. Jorpes, J.E., Mutt, V.; Archiv. Kerm., *7*, 553 (1954).

54. Wormsley, K.G., Grossman, M,I.; Gastroenterology, *47*, 72 (1964).

55. Jorpes, J.E., Mutt, V., Jonson, G., Thulin, L., Sundman, L., The Biliary syste. 283 (1965).

56 Brown, J.C.; Mutt, V., Pederson, V.; J. Physiol., *209*, 57 (1970).

57. Said, S.I., Mutt, V.; J. Biochem., *28*, 199 (1972).

58. Brown, J.C.; J. Biochem, *51*, 533 (1973).

59. Unger, R.H., Ketterer, H., Eis entraut, A., Dupre, J.; Lancet, *ii*, 24, (1966).

60. Janelt, R.J., Cohen, N.M.; Lancet, *ii*, 861 (1967).

61. Buchanan, K.D., Vance, J.E., Morgan, A., Williams, R.H.; J. Physiol., *215*, 1293 (1968).

62. Hinz, M., Katsilam bros, N., Schweizer, B., Raptis, S., Pffeiffer, E.F.; Diabetologia, 7, (1971).

63. Young, J.D., Lazarus, L., Chishdm, D.J., Atkinson, F.F.V.; J. Nucl. Med., *9*, 641 (1968).

64. Chisholm, D.J., Young, ,J.D. Lazarus, L., J. Clin, Invest., *48*, 1453 (1969).

65. Chishdm, D.J.. Kraegen, E.W. Young, J.D., Lazarus, L.; Horm. Metab. Res., *3*, 180 1(1971).

66. Buchanan, K.D., Teale, J.D., Harper, G. Hayer, J.R. Trimble, E.R.; Clin, Sci. Molec. Med., *45*, 13 P (1973).

67. Buchanan, K.D., Teale, J.D., Harper, G.; Horm. Metab. Res., *4*, 57 (1972).

68. Sum, P.T., Preshaw, R.M.; Lancet, *ii*, 340 (1967).

69. Wang, C.C., Grossman, M.I.; Amer. J Physiol. *164*, 527 (1951).

70. Dupre, J., Beck, J.C.; Diabetes, 15, 55 (1966).

71. Unger, R.H., Ketterer, H., Dupre, J., Eisentraut, A.M.; J. Clin. Invest., *46*, 630 (1967).

72. Fursganger, R.D., Straub, K., Goberna, R., Jaros, P., Schroder, K.E., Raptis, S., Pfeiffer, E.F.; Horm, Metab. Res., *1*, 224 (1969).

73. Young, J.D., Lazarus, L., Chishdm, D.J., Lancet, II, 914 (1968).

74. Ohneda, A., Parada, E., Eisentiant, A., Unger, R.H.; J.din, Invest., *47*, 2305 (1968).

75. Fajans, S.S., Floyd, J.C., Knopf, R.F., Conn, J.W.; Recent progr. Horm.Res., *23*, 617 (1967).

76. Unger, R.H., Eisentraut, A.M.; Arch, Int. Med., *123*, 261 (1969).

77. Hayes, J.R., Ardell, J., Trimble, E.R., Buchanan, K.P.; Expt. J. Clin. Invest., *3*, 236 (1973).

78. Buchanan, K.D.; Studies on the pancreatic enteric hormones. PhD. thesis, The queen's University of Belfast (1973).

79. Ardill, J.; Personal Communicaction (1974).

80. Junner, D.S., McIntyre, N.; Lancet, *i*, 351 (1966).

81. Devrim, S., Recent, L.; Lancet, *ii* 1227 (1966).

82. Ketterer, H., Eisentraut. A.M., Ungsr, R H.; Diabetes, *16*, 283 (1967).

83. Dinstl, K., Williams, R.H.; Diabetes, *18*, 11 (1969).

84. Brown, J.C.; Proceedings of the 80the Congress of the German Society for internal Medicine (1974).

85. Ross. S.A., Brown, J.C., Dupre, J., Diabetologia, *10*, 384 (1974).

86. Turner, D.S.; Personal Communication (1974).

87. Turner, D.S.; Horm. Metab. Res., *1* 168 (1969)

88. Moody, A.J., Markurson, J., Schaich Fries, A., Steenstrup, C., Sundby, F., Malaisse, W., Malaisse - Lagae, F.; Diabetologia, *6*, 135 (1970).

89. Turner, D.S., Marks, V.; Lancet, *i*, 1095 (1972).

90. Deckert, T., Lauridsen, U.B., Madsen, S.N. Mogensen, P. Danish, Med. Bull., *19*, 222 (1972).

91. Hindberg, I., Enk, B., Person, I.; Insulin stimulation by secretin in diabetics. Effects of repeated and varied doses. (1970).

92. Raptis, S., Schroder, K.E., Faulhaker, J.D. Pfeiffer, E.P.; Germ Med. Mth., *15*, 206 (1970).

93. Melani, F., Law ecki, J., Bartelt, K.M. Pfeiffer, E.F.; Diabetologia, *3*, 422 (1967)

94. Simpson,R G., Benedetti, A.,Grodsky, G.M.,Karam. J.H., Forsham, P.H.; Metabolism, *15*, 1046 (1966).

95. Schroder, K.E, Raptis, S., Faulhaker, J.D., Fursganger, R.D., Straub, K., Pfeiffer, E.F. Diabetologia, *6*, 81 (1970).

96. Deckert, T., Kdendorf, K., Person, I., Worming, H; Acta Med. Scand, 192, 465 (1972).

97. Raptis, S., Rau, R.M., Hartmann, W., Clodi, P.H., Pfeiffer, E F. Diabetologia, *6*, 61 (1970).

98. Goterne, R., Fursganger, R.D. Raptis, S., Telib, M., Pfeiffer, B.F.; Diabetologia, *7*, 68 (1971).

99. Guidoix-Grassi, L., Felber, J.P.; Diabetologia, *4*, 386 (1968).

100 Pfeiffer, E.F.; Fussganger, R., Hinz, M., Raptis, S., Schleyer, M., Straub, K.; Diabetes, Proceedings of the 7th of the International Diabetes, Federation Medica Excerpta (Buenos Aires) (1971.)

101. Lerner, R.L., Porte, D.; J. Clin. Invest, *51*, 2205 (1972)

102. Aguilar - Parada, E., Eisentraut, A.M., Unger, R.H.; Amer. J. Med. Sci., *257*, 415 (1969)

103. Unger, R.H., Aguilar - Parada, E., Muller, W.A., Eisentraut, A.M.; J. Clin. Invest., 49, 837 (1970)

104. Wise, J.K, Hendler, R., Felig, P.; New Engl. J. Med. *288*, 487 (1973).

105. Buchanan, K.D., Mc Canoll, A. ?.; Lancet, *ii*, 1394 (1972).

106. Buchanan, K.D., Mawhinney, W.A.A.; Diabetes, *22*, 797 (1973)

107. Buchanan, K.D., Mawhinney, W.A.A.; Diabetes, *22*, 801 (1973)

108. Juinble, E.R., Montgomery, D.A.D., Hadden, D.R; Diabetologia, *10*, 389 (1974).

109. Williams, R.H.; Textbook of Endocrinology (1968).

110. Ardill, J., Montgomery, D.A.D., Hadden, D.R.; Diabetologia, *10*, 357 (1974).

111. Verner, J.V., Marison, A.R.; Am J. Med., *25*, 374 (1958).

112. Verner, J.V., Morrison, A.B.; Non - insulin producing turnors of the Pancreas, International symposium at Erlandgen. 165 (1968).

113. Horton, R., Kane, J.P., Biglieri, E.G., Grodsky, G.M., Forsham, P.H.; Clin. Res., *11*, 83 (1963).

114. Sagild, V., Anderson, V., Andreason, P.B.; Acta Med. Scand., *169*, 243 (1961)

115. Elias, E., Polak, J.M., Bloom, S.R. Pearse, A.G.E., Welbourn, R.B., Booth, C C., Kuzio, M., Brown, J.C. Lancet, *ii*, 791 (1972).

116. Bloom, S.R., Pdak, J.M., Pearse, A.G.E. Lancet, *ii*, 14 (1973)

117. Said, S.I., Mutt, V.; Science *169*, 1217 (1970).

118. Mcgavran, M.H., Unger, R H., Recant, L., Polk, H.C., Kilo, C, Levin, M.E.; New Engl. J. Med., *274*, 408 (1966).

119. Church, R.E., Crane, W.A.J.; Brit. J. Dermat., *74*, 284 (1967).

120. Yoshinaga, T., Okuno, G., Yoshitake, S., Tsugu, T., Nishikawa, M.; Diabetes, *15*, 709 (1966).

121. Mallinson, C. N., Bloom, S. R., Warin, A. P., Salmon, P. R., Cox. B.; Lancet, *ii* 1 (1974).

122. Gleeson, M. H., Bloom, S. R., Polak, J. M, Henry, K., Dowling, R. H., Pearse, A. G E., Gut, *12*, 773 (1971).

123. Rabinowitch, I. M.; Amer. J. Dig. Dis., *16*,322 (1949).

124. Invine, W. J., Clarke, B. F., Scarth, L., Cullen, D. R., Duncan, L. J. P; Lancet, *ii*, 163 (1970).

125. Dotevall, G.; Acta Med. Scand., *164*, 463 (1959).

126. Wilkinson, J. P.; Brit. Med. J., *2*, 723 (1937).

127. Wilkinson, J. F.; Brit. Med. J., *1*, *676* (1963).

128. Falta, W.; Die Zuckerkrankheit, 79, (1936).

129. Katsch, G.; Handbook of Internal Medicine, 2nd Edition. (*1926*).

130. Kassander, P.; Ann. Inter. Med., *48*, 797 (1958).

131. Malins, J.; Clinical Diabetes, Mellitus, (1963).

132. Bridewell, T., White house, F. W.; Diabetes, *10*, 58 (1961).

133. Buchan, J. D., Gastroenterology, *42*, 193 (1962).

134. Malins, J. M., French, J. M.; J. Med., *26*, 467 (1957).

135. Baron, J H, Nabarro, J D. N. Brit. Med. J., *4*, 25 (1973).

136. Aktan, H. S., Klotz, A. P; Ann. Int. Med., *49*, 820 (1959).

137. Sum, D. C. D., Shay, H.; Gastroenterology, *40*, 379 (1961).

138. Anderson, M. F., Davison, S. H. H., Dick, A. P., Hales, C. N. Owens, J., Gut, *11*, 524 (1970).

139. Leszt, L., Vogel, H.; Nature (Lond) *157*, 551 (1946).

140. Paul, F., Drury, D. R.; Amer. J. Physiol., *137*, 242 (1942).

141. Dubois, R.S., Roy, C.C.; Proc. Soc. Exp. Biol. Med., *130*, 931 (1969).

142. Love, A.H.G, Canavan, D.A..; Lancet, *ii*, 1325 (1968).

143. Teales, J.D., Love, A.H.G., Biochem. Pharmacol., *21*, 1839 (1972).

144. Botros, M., Selin, R., Ghoneim, Kh., Ghareeb, A., Wahba, N., Diabetes, *23*, 112 (1974).

145. Teale, J.D. Love, A.H.G., Buchanan, K.D., Unpublished observations.

146. Czyzyk, A., Tawecki, J., Sadowski, J., Ponikowska I,. Szezepanik, A.; Diabetes, *17*, 492 (1968).

147. Hollobaugh, S.L., Bhaskar, Rao, M., Kruger, F.A , Diabetes, *19*, 45 (1970).

148. Czyzyk, A., Szadkowski, M., Rogata, H., Lawecki, J.; Diabetes, 22, 932 (1973).

149. Creutzfeldt, W.; New Engl. J. Med., *288*, 1238 (1973).

150. Vinik, A.I., Kalk, W.J., Keller, P., Beaumont, P., Jackson, W.P.U.; Lancet, *ii*, 182 (1973).

# 7. இயல்பான மனிதர்களிடமும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் குளுகோசினைச் சமச் சீராக்கும் இயக்கத்தில் கல்லீரலின் பணி

கிளாடு பெர்னார்டின் ஆரம்பகாலச் சிறப்பான ஆய்விலிருந்து, குளுகோசினைச் சமச்சீராக்கும் பணியில், கல்லீரல் முக்கியப் பங்கினைப் பெற்றுள்ளதென்பது தெரியவருகிறது. பல வழிகளில் கார்போஹைட்ரேட்டினைச் சீராக்குவதில் சிறப்பான இடத்தைக் கல்லீரல் அடைந்துள்ளது. அ) கல்லீரல் குளுகோசினை உற்பத்தி செய்யும் திறன் பெற்றது. மேலும் இதனைப் பயன்படுத்தும் உறுப்புமாகும். ஆ) பொது இரத்த ஓட்டத்திலிருப்பதைவிடக் கல்லீரல் சிரை இரத்த ஓட்டத்தில் 3–10 மடங்கு செறிந்துள்ள இன்சுலினுக்குக் கல்லீரல் வெளிப்படுபத்தப்பட்டுள்ளது[1] இ) குளுக்ககான், குளுகோசினைச் சீர்படுத்தும் இயக்கத்திற்குக் கல்லீரலே இருக்கையாகும். ஈ) குடலிலிருந்து உறிஞ்சப்பட்ட 6–கார்பன் சர்க்கரைகள், தசை மற்றும் கொழுப்புத் திசுக்களுக்கு வழங்கப்படுவதற்குமுன் கல்லீரலுக்கு வந்தடைகின்றன.

### இயல்பான மனிதன்

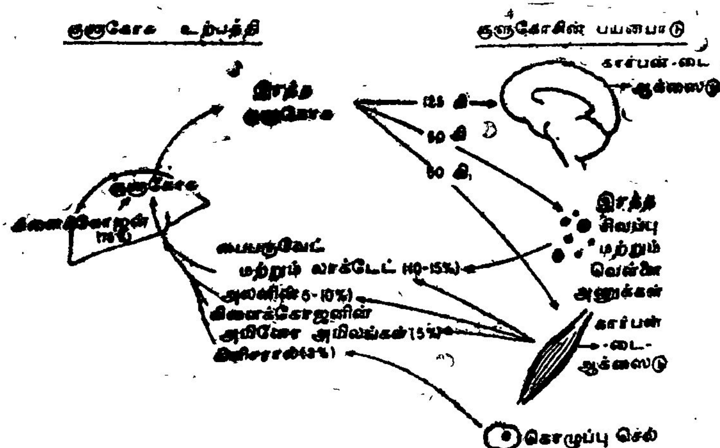
#### உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்தைய நிலை (Post absorptive state)

இரவுப் பட்டினியைத் தொடர்ந்து காலை உணவு அருந்துவதற்கு முன்னுள்ள காலம், உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்தைய நிலையென்று கூறப்படுகின்றது. இந்த நேரத்தில் முந்தைய நாளில் எடுத்துக் கொள்ளப்பட்ட உணவினால் மாறுதலடைந்த ஹார்மோன்களின் செறிவு (இன்சுலின், குளுக்ககான்), விளைமப் பொருட்கள் (குளுகோசு, அமினோ அமிலங்கள், கொழுப்பு அமிலங்கள்) அடிமட்டச் செறிவுக்குத் திரும்பியிருக்கும். உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலை, உறுதியற்ற தன்மையினைப் பெற்றிருந்தாலும் இது ஒரு பயனுள்ள குறிப்பிடத்தக்க இடமாகும். ஏனெனில் இது, இயல்பான சூழ்நிலைகளில் உண்ணப்பட்ட நிலையிலிருந்து பட்டினி நிலைக்கு வளர்சிதை மாற்ற அடிப்படையில் மாற்றமடையும் காலமாகும்.

இரவுப் பட்டினிக்குப் பிறகு இன்சுலின் செறிவு அடிமட்ட நிலையினை அடையும்போது (10–20 $\mu$/ml) இன்சுலின் தேவை யுள்ள திசுக்களான ஓய்வெடுக்கும் தசைகள், கொழுப் புத்திசுக்கள், கல்லீரல் போன்றவற்றில், குளுகோசு உள் எடுக்கப் படுவது முழுவதும் தடைப்பட்டுவிடுகின்றது. மூளை, இரத்தத்தின் செல்கள், அட்ரினல் அகணி போன்ற இன்சுலின் தேவையற்ற திசுக்களில் 2-3 மி.கி/கி.கி/நிமிடம் (150-200/மி.கி/நிமிடம்) என்ற கூட்டு வேகத்தில் குளுகோசு தொடர்ந்து பயன்படுத்தப் படுகின்றது. கல்லீரலானது, திசுக்களின் பயன்பாட்டு வேகத் திற்குத் தக்கவாறு இந்தச் சூழலில் குளுகோசினை வெளிப் படுத்திக் குளுக்கோசின் சமச்சீர் நிலையினைப் பாதுகாக்கிறது. கல்லீரல் இரத்த ஓட்டத்திற்குச் கிளைகோசன் சிதைவினை உண்டுபண்ணியும், புதிய குளுகோசு உற்பத்தி செய்தும், குளுகோசினை வழங்குகிறது. குடலில் புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்குத் தேவையான வினைமப் பொருட்களின் வரவு–செலவுக் கணக்கினை ஆராய்ந்தும்[2], கல்லீரலின் சிறு பகுதி யினைப் பல இடைவெளிகளில் அறுவைச் சிகிச்சை மூலம் பெற்று இவற்றின் கிளைகோசன் செறிவினை அளவீடு செய்வ தால் பெறப்படும் கிளைகோசன் மறைவு வேகத்தை ஆராய்ந் தும்[3], 70-75% கல்லீரல் குளுகோசின் வெளியீடு கிளைகோசன் சிதைவு வாயிலாகவும், எஞ்சியது (25%) புதிய குளுகோசு உற்பத்தி மூலமும் இரத்தத்தில் பெறப்படுகின்றதென்று அறியப் பட்டது.

கல்லீரல் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியில், முன்னோடி வினைமப் பொருட்களாகப் பங்கேற்கும் அங்கமங்களாவன: லேக்டேட், பைருவேட், கிளிசரால் மற்றும் குளுகோசினை உண்டாக்கும் அமினோ அமிலங்கள் குளுகோசு உற்பத்தியில் 15 விழுக்காடு குளுகோசிலிருந்து பெறப்படும் லேக்டேட், பைரு வேட் போன்றவற்றை மீள் சுழற்சி மூலம் குளுகோசாக (கோரி சுழற்சி) மாற்றப்படுவதால் பெறப்படுகின்றது (2, 4) அதிகப்படி யான 2% குளுகோசுக் கொழுப்புத்திசுக்களிலிருந்து வெளியாகும் கிளிசராலிலிருந்து பெறப்படுகின்றது. புதிய குளுகோசு உற்பத்தி

யில் மீதமுள்ள பகுதி, குளுகோசினை உண்டாக்கும் அமினோ அமிலங்களிலிருந்து பெறப்படுகின்றது. அமினோ அமிலங்களில் முக்கியமாக அலனின் மொத்த குளுகோசு உற்பத்தியில் 6–12 விழுக்காட்டினை வழங்குகிறது அதாவது புதிய குளுகோசு உற்பத்தி வழிமுறையில் இது 20–50 விழுக்காடாகும்[5]. இது மிக அதிகமாக தசைகளிலிருந்து வெளியேறுகிறது[6]. மேலும் அலனின், குளுகோசிலிருந்து பெறப்பட்ட பைருவேட்டிலிருந்து தசைகளில் உற்பத்தி செய்யப்படுகின்றது[2, 7, 8]. இந்தக் கணிப்புகள், குளுகோசு அலனின் சுழற்சியைத் தெரிந்துகொள்ள உதவின[2, 6, 9]. இது லேக்டேட் கோரிசுழற்சியை ஒத்த தாகும். கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தியும் வெளித்திசுக்களின் குளுகோசு பயன்பாடு பற்றி அளவை முறையும் படம் 1 இல் காட்டப்பட்டுள்ளது.




படம் 1 குளுகோசு உற்பத்தியும் வெளித்திசுக்களில் குளுகோசின் பயன்பாடும்.

உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்தைய நிலையிலுள்ள மனிதரில், கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்திக்குக் காரணமாகிய ஹார்மோன்களை ஆராயும்போது, கல்லீரல் கிளைகோசன் சிதைவு இயக்கத்தைத் தூண்டுவதற்கும், புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்குத்

தேவையான முன்னோடி அமினோ அமிலங்களையும் சக்தி வழங்கும் கொழுப்பு அமிலங்களையும் இரத்தத்திற்குக் கொண்டு வரவும், உணவுக்குப் பிறகு உள்ள பிளாசுமா இன்சுலின் செறிவில் இருந்து அடிமட்டச் செறிவு நிலைக்கு மாறும்போது ஏற்படும் இன்சுலின் வீழ்ச்சி முக்கியத்தூண்டியாக அமைந்துள்ளதென்பதும் தெரியவருகிறது.[10] இச்சூழ்நிலையில் அடிமட்டக் குளுக்ககான் செறிவின் பங்கு தெளிவாக விளங்கவில்லை.

குளுக்ககான் சுரப்பு இயக்கத்தைச் சொமடோஸ்டேடின் (Somatostatin growth hormone release inhibitary factor) வழங்கித் தடைசெய்யும்போது, உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்தைய நிலையில் குளுகோசு செறிவு வீழ்ச்சி ஏற்படுகிறது. ஆகவே இக்கணிப்பிலிருந்து உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் குளுகோசினைச் சமச்சீர் செய்வதற்குக் குளுக்ககான் தேவையென்பதை அறிந்துகொள்ளலாம்.[11,12]

### குறைந்த இடைவெளி மற்றும் நீண்ட இடைவெளிப் பட்டினி நிலை

இரவுப் பட்டினிக்குப் பிறகும் உணவினை வழங்காதிருக்கும் போது, குளுகோசு சமச்சீர் நிலை கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்தியினால் தொடர்ந்து நிலைப்பிக்கப்படுகின்றது. ஒட்டு மொத்தக் குளுகோசு உற்பத்தியின் வேகமும் கிளைகோசன் சிதைவு, புதிய குளுகோசு உற்பத்தி இயக்கம் ஆகியவற்றின் நிகரப் பங்கும் அடியிற் குறிப்பிட்ட நோக்குகளைக் கொண்டு நிர்ணயிக்கப்படுகின்றன,

1. முழு இரவுப் பட்டினிக்குப் பிறகு, கல்லீரலில் 70 கிராம் கிளைகோசன் சேமிப்பு உள்ளது.[3]

2. பால்கொடுக்கும் பிராணிகளின் கல்லீரல் புரதத்திலிருந்து பெறப்பட்ட அமினோ அமிலங்களையே முன்னோடியாக குளுகோசு உற்பத்தியில் ஈடுபடுத்துகிறது.

3. ஒரு குறிப்பிட்ட வரையறைக்குமேல் (30–50%) உடல் புரத அழிவு நேரிட்டால் மரணம் நிகழ்கிறது.

இத்தகைய கட்டுப்பாடுகளின் காரணமாகப் பட்டினிக்கு (குளுகோசு சீர்செய்யும் வழி முறைமைகளைக் கொண்டு) கல்லீரலின் மாற்றியமைக்கும் திறன் இரு இடைப்படி (biphasic) கொண்டதாக உள்ளது. ஆரம்பத்தில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி இயக்கம் அதிகரித்தும், இதனைத் தொடர்ந்து மொத்தக் குளுகோசு உற்பத்தி அளவு குறைந்தும் காணப்படுகின்றது.[13] இந்த இடைபாடுகளுக்கிடையே உள்ள மாற்றம் படிப்படியாகவும், ஆரம்ப எதிர்ச்செயல், பட்டினியின் 3-ஆவது நாளில் மிகுந்தும் இரண்டாம் நிலை எதிர்ச்செயல், பட்டினியின் 3-4-ஆவது வாரத்திலும் காணப்படுகின்றது.

கல்லீரலில் கிளைகோசன் சேமிப்பு 70 கிராமாக இருந்தாலும்[8] குளுகோசு பயன்பாடு (முக்கியமாக மூளை) ஒரு நாளைக்கு 150 கிராமாக இருப்பதால், கல்லீரலின் சேமிப்பு ஒருநாள் பட்டினியில் தீர்ந்துவிடுகிறது. 72 மணிநேரப் பட்டினிக்குப்பிறகு கல்லீரல் துண்டினை அறுவைச் சிகிச்சை மூலம் நீக்கிக் கிளைகோசனை அளவிடும்போது கிளைகோசன் மொத்தமறைவு அறியப்பட்டது. இதற்குப்பின்னும் பட்டினி நீடிக்கும்போது இந் நிலை தொடருகிறது[8]. கிளைகோசன் இல்லாத நிலையில் கல்லீரலின் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி இயக்கம் தூண்டப்படுகிறது. இதனை 24-72 மணி நேரப் பட்டினி நிலையில் குடலின் அதிகரித்த அலனின் உள்ளுறிஞ்சலிலிருந்து தெரிந்துகொள்ளலாம்[5] புதிய குளுகோசு உற்பத்தியின் எழுச்சி, கல்லீரல் மற்றும் கல்லீரல் அல்லாத உறுப்புகள் நிகழ்வுகளின் விளைவாகவிருக்கலாம். குடலினால் உட்கொள்ளப்படும் அலனின் அளவு அதிகரிப்பதைக் கொண்டு கல்லீரலில் புதிய குளுகோசு உற்பத்திப்பாதை முடுக்கப்பட்டுள்ளதென அறியப்பட்டது.[5] பிந்திய விளைவானது, இன்சுலின் குறைந்த நிலையினாலும், 72 மணி நேரப்பட்டினி நிலையில் பிளாசுமா குளுக்ககான் அளவு உச்சத்தை அடைந்திருப்பதாலும் ஏற்படலாம்.[14] 2-3 நாட்கள் பட்டினி மனிதர்களிடம், கல்லீரலின் மொத்தக் குளுகோசு வெளியீடு, உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் இருப்பதைவிட அதிகரிக்கவில்லை. கிளைகோசன் சிதைவு இயக்கம் குறைவதால், கல்லீரலில் புதிய

குளுகோசு வழிமுறை இதனை ஈடுகட்ட முடுக்கப்படுகின்றது ஆரம்பப் பட்டினி நிலையில் புரதத்திலிருந்து புதிய குளுகோசு உற்பத்தி அதிகரிப்பதைச் சிறுநீரில் அதிக அளவு நைட்ரஜன் வெளியேறுவதிலிருந்து தெரிந்து கொள்ளலாம்.[15]

பட்டினி இறப்பிற்குச் சர்க்கரை குறைந்த நிலையைவிட புரதச் சிதைவுக் காரணமாகவிருக்கிறது. இயல்திட்ட வாத அடிப்படையில், பட்டினி நிலை நீடிக்கும் போது புரதச்சிதைவு வேகம் குறைவதை ஒருவர் எதிர்பார்க்கலாம். இயற்கையாக இத்தகைய மாறுதல் நடப்பதாகப் பெனடிக்டின் பண்டைய சிறப்புமிக்க சோதனையிலிருந்து தெரியவருகிறது.

முதல்வாரப் பட்டினியில், சிறுநீர் நைட்டிரஜன் இழப்பு ஒரு நாளைக்கு 10-12 கிராமிலிருந்து, மூன்றாவது அல்லது நான்காவது வாரப் பட்டினி நிலையில் 5 கிராம் அல்லது இதற்குக் குறைந்த அளவுக்குக் குறைந்தது [16] புதிய குளுகோசு உற்பத்தி புரதத்திலிருந்து பெறப்பட்ட வினைமப்பொருட்களைச் சார்ந்திருப்பதால் கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்தி வீழ்ச்சியினை இந்நிலையில் எதிர்பார்க்கலாம் உண்மையான உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் ஒரு நாளைக்குக் கல்லீரலில் 150-200 கிராமாகயிருந்த குளுகோசு உற்பத்தி 4-6 வார பட்டினி நிலையில் ஒரு நாளைக்கு 40 கிராமாகக் குறைந்தது.[15] குளுகோசு உற்பத்தி வேகத்தினை மட்டுப்படுத்தும் வழிமுறைமை, கல்லீரலுக்கு அப்பாலுள்ள இருக்கையில் உள்ளது. ஏனெனில், கல்லீரல் ஏற்றுக்கொள்ளும் அலனின் அளவு, உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் இருப்பது போன்று இருந்தது.[5] மேலும், வெளியில் இருந்து அலனின் வழங்கியபோது இது உடனடியாகக் குளுகோசாக மாற்றப்பட்டது[17,18], புதிய குளுகோசு உற்பத்தி வழிமுறை பழுதடையாமல் நல்ல நிலையில் இருந்தாலும், தசைகளிலிருந்து பெறப்படும் அலனின் குறைவே கல்லீரலில் குளுகோசு உற்பத்திக் குறைவுக்குக் காரணமாகும் [5,6], அலனின் விநியோகக் குறைவு மாறுபட்ட ஹார்மோன்கள் சுரப்பினால் ஏற்படுவதல்ல. இந்த விளைவுகட்குப் பட்டினி கீடோ அமில நிலை காரணமாகயிருக்கலாம்.[19] அண்மைக்கால ஆய்வானது இரத்தத்தில் கீடோ

அமில நிலை உயரும்போது, குறிப்பாக பிளாசுமா அலனின் அளவு குறைவதாகவும், நீடித்த பட்டினி நிலையில் புரதச் சிதைவு குறைவதாகவும் தெரிவிக்கிறது.[19]

நீடித்த பட்டினி நிலையில், கல்லீரலில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி, குறையும்போது கல்லீரலுக்கு அப்பாலுள்ள பாகங்களில் குளுகோசு உற்பத்தி, பயன்பாடு போன்றவற்றை மாற்றி, இரத்தக் குளுகோசு சமச்சீர் நிலை பராமரிக்கப்படுகிறது. 4-6 வாரகாலப் பட்டினிக்குப்பிறகு, குண்டிக்காய் குளுகோசு உற்பத்தியில் முக்கியப் பங்கினை வகிக்கிறது. இரத்த ஓட்டத்திற்குச் செலுத்தப் படும் மொத்தக் குளுகோசு அளவில் அனேகமாக அரைபாகம் குண்டிக்காயினால் வழங்கப்படுகிறது.[14] இந்நிலையில், உள்ளுறிஞ் சலிற்குப் பிந்தைய நிலையில் இருப்பதைவிட திசுக்களின் குளுகோசுப் பயன்பாட்டில் 50% வீழ்ச்சி ஏற்படுகிறது. குளுகோசுக்குப் பதிலாக கீடோன் பொருட்களை மூளை எரி பொருளாகப் பயன்படுத்துவதால் இந்த நிலை ஏற்படுகிறது.[20] இவ்வாறாகக் கீடோன் பொருட்கள் பட்டினிக் காலத்தில் இரு மாறுபட்ட பணிகளைச் செய்கின்றன. அ) மூளைக்கு எரிபொரு ளாகப் பயன்படுகிறது. இதனால் குளுகோசினைப் பயன் படுத்துவது தவிர்க்கப்படுகிறது. ஆ) தசைகளுக்குப் புரதத் தவிர்ப்புக் குறியாக இயங்குகிறது. இதனால் புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்குத் தேவையான அலனின் விநியோகம் மட்டுப் படுத்தப்படுகிறது.

## நீரிழிவு நோயில் கல்லீரலின் பங்கு

நீரிழிவு நோயில் கல்லீரலில் குறைந்த அளவு குளுகோசினைப் பயன்படுத்துகிறது. ஆனால் அதிக அளவு குளுகோசினை உற்பத்தி செய்கிறது. கல்லீரலின் குளுகோசு மற்றும் குளுகோசு முன்னோடிகள் வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறின் தீவிரத்துக்கு ஏற்றவாறு இயல்பற்ற நிலையில் செறிந்திருப்பதைக் காணலாம். இப்பகுதியில், நீரிழிவு நோயில், நோயின் நிலையின் அடிப்படை யில், அதாவது குளுகோசு ஏற்புத்திறன் வீழ்ச்சி, பட்டினியில் இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரித்த நிலை, நீரிழிவு கீடோ அமில

நிலை போன்றவற்றின் இயல்பற்ற நிலை அடிப்படையில், கல்லீரலின் பங்கு விவரிக்கப்பட்டுள்ளது. உடற் பயிற்சிக்குக் கல்லீரலின் எதிர்ச்செயல் நீரிழிவின் விளைவுகள், நீரிழிவினைக் குணமாக்குவதில் கல்லீரலின் பங்கு போன்றவையும். விவரிக்கப்படும்.

## குளுகோசு ஏற்புத்திறன் இயல்பற்ற நிலை

பட்டினியில் இயல்பான இரத்தக் குளுகோசுச் செறிவும், வாய்வழிக் குளுகோசுக்கு இயல்பற்ற எதிர்ச்செயலும் உள்ள மனிதர்களிடம், உணவுக்குப்பிறகு 2 மணி இடைவெளியில் தொடரும் இரத்தக் குளுகோசு அதிகரித்த நிலை, கல்லீரலில்[1] குளுகோசு உள்ளெடுத்துக் கொள்வது குறைவதால் ஏற்படுகிறது. வாய்வழிக் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனையில் உச்சக் குளுகோசுச் செறிவு குடலில் இருந்து குளுகோசு வெளியாகும் திறனுக்கு நேரிடைத் தொடர்பு கொண்டதாக இருக்கிறது.[2] புயஎல்லைப் பகுதிகளின் குளுகோசு உள்ளெடுப்பு ஆய்வுகள், புறஎல்லைப் பகுதிகளைவிடக் கல்லீரலின் குளுகோசுப் பயன்பாடு குளுகோசு ஏற்புக் கிளைகோட்டின் (Glucose Tolerance Curve) வடிவத்தினையும் உயரத்தினையும் நிருணயிக்கின்றன எனத் தெரிவிக்கின்றன.[22] இயல்பான மனிதர்கள் வாய்வழியாக உணவு உண்ணும்போது நிகழும், குடல் குளுகோசு வெளியேற்றம் பற்றிய அளவுத்தகவல்கள் கிடைப்பினும்[21], நீரிழிவு நோயில் இத்தகவல்கள் பெறப்படவில்லை. இயல்பான மனிதர்களுக்கு 100 கிராம் குளுகோசு வாய்வழியாக செலுத்தப்படும்போது, 30-40 கிராம் குளுகோசு உடலமைப்பு முழுதும் சார்ந்த இரத்த ஓட்டத்தில் உட்புகுகிறது. ஆனால் நீரிழிவு நோயில் 50-75 கிராம் குளுகோசு கல்லீரலில் உள்ளெடுப்பிலிருந்து தப்பித்து வெளியேறுகிறது.[23] இயல்பான மனிதர்களில் வெளிப்புறத் திசுக்களுக்குக் கிடைக்கும் 30-40 கிராம் குளுகோசில், 15 கிராம் குளுகோசு இன்சுலினைச் சார்ந்த அடிமட்டத்திற்கு மேலே நிகழும் குளுகோசு பயன்பாட்டினைக் குறிக்கிறது.[21] (அட்டவணை-1)

**இயல்பான மனிதர்களுக்கு 100 கிராம் வாய்வழி குளுகோசு பயன்பாட்டு விவரம்**

| | |
|---|---|
| வெளிப்புறத்திசுக்களி அதிகரித்த குளுகோசு பயன்பாடு | |
| குளுகோசு அண்டத்தில் வளர்சிதை மாற்றமடையாமல் தங்கியுள்ள குளுகோசு | 5% |
| வெளிப்புறத்திசுக்களின் அதிகரித்த குளுகோசு பயன்பாடு (இன்சுலினைச் சார்ந்தது) | 15% |
| கல்லீரல் நீக்கம் கிள்ளகோசனை விடுவிப்பது (Glycogen Sparing) (இன்சுலின் சார்பில்லாத வெளிப்புறத்திசுக்களின் பயன்பாடு) | 25% |
| கிளைகோசன் உற்பத்தி கல்லீரல் தக்கவைக்கும் அளவு. | 55% |
| கொழுப்பு ஏ்றபத்தி | |
| குளுகோசுச் சிதைவு | |

மிதமான நீரிழிவில், வெளிப்புறத்திசுக்களில் இயல்பான குளுகோசுப் பயன்பாடு காணப்பட்டாலும், கல்லீரலின் பயன் பாட்டுக்குறைவே இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்கும் திறன் வரை கோட்பாட்டிற்குக் காரணமாகும். குளுகோசு பயன்பாட்டில், வெளிப்புறத்திசுக்களுக்கும் கல்லீரலுக்குமிடையே உள்ள சீரற்ற நிலையினை, வெளிப்படையான நீரிழிவு தோன்றுவதற்கு முன் சில நோயாளிகளிடம் தாமதித்த சேமிப்புக் குளுகோசு ஏற்புத் திறன் வரைகோட்டினைக் கொண்டு தெரிந்துகொள்ளலாம்.[24] இத்தகைய வரைகோட்டின், 30/60 நிமிடங்களில் வழக்கத்திற்கு மாறாக அதிகரித்த குளுகோசுச் செறிவும் (180 மி.கி/ 100 மி.லி) 2 அல்லது 3 மணி நேரத்தில் இயல்பான சர்க்கரை அளவும் காணப்படுகின்றது. ஆரம்ப அதிகரித்த குளுகோசுச் செறிவு, உட்கொள்ளப்பட்ட குளுகோசினைக் கல்லீரல் சரிவரப் பயன் படுத்தாமல் உடல் முழுவதும் சார்ந்துள்ள இரத்த ஓட்டத்தில் செலுத்துவதால் ஏற்படலாம்.[24] இதனைத் தொடர்ந்து குளு

கோசு அளவு இயல்பான நிலைக்குத் திரும்புவது வெளிப்புறத் திசுக்களின் குளுகோசுப் பயன்பாடு அதிகரிப்பினால்ஏற்படலாம். இத்தகைய விளக்கங்கள் மிதமான நீரிழிவிலும், மரபு வழி நீரிழிவினைத்தழுவ வாய்ப்புள்ள நபர்களிடமும், இன்சுலின் சுரப்பு இயக்கத்தின் கோளாறு பற்றிய கணிப்புகளுடன் இசைந்துள்ளன இத்தகைய நோயாளிகளிடம், ஆரம்ப இன்சுலின் சுரப்பு எழுச்சியில் கோளாறு உள்ளது.[24], [25], [26], [27], தாமதித்த இன்சுலின் அதிகரிப்பும் காணப்படுகிறது.

இத்தகைய கருத்துக்களின் அடிப்படையில், தொடர்ந்து மாறுதலடையும் சர்க்கரை ஏற்கும் திறனை ஒரு நிலையில் மாறுபட்ட இன்சுலின் சுரப்புடனும், மறு நிலையில் குறைந்த கல்லீரல் மேலும் / அல்லது வெளிப்புறத் திசுக்களின் குளுகோசு பயன்பாட்டுடன் இணைத்தும் காணலாம். (அட்டவணை-2)

**அட்டவணை-2**

**மித நீரிழிவில் இன்சுலின் சுரப்பு மாற்றத்திற்கும் குளுகோசுப் பயன்பாட்டு மாற்றத்திற்கும் உள்ள தொடர்பு**

| | இன்சுலின் சுரப்பு ஆரம்பம் | இன்சுலின் சுரப்பு பிற்பட்டது | குளுக்கோசுப் பயன்பாடு கல்லீரல் | குளுக்கோசுப் பயன்பாடு வெளிப்புறத் திசுக்கள் |
|---|---|---|---|---|
| இயல்பான குளுகோசு ஏற்கும் திறன் (Normal GTT) | இயல்பு | இயல்பு | இயல்பு | இயல்பு |
| தாமதித்த சேமிப்பு-குளுகோசு ஏற்கும் திறன் (Lag Storages GTT) | குறைவு | இயல்பு(அ) அதிகரிப்பு | குறைவு | அதிகரிப்பு |
| மிதமான இயல்பற்ற | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| குளுகோசு ஏற்கும் திறன் (Mildly abnormal GTT) | குறைவு | இயல்பு | இயல்பு | இயல்பு |
| சுமாரான இயல் பற்ற குளுகோசு ஏற்கும் திறன் (Moderately abnormal GTT) | குறைவு | குறைவு | குறைவு | குறைவு |

இந்த அட்டவணைப்படி, குளுகோசு ஏற்புத்திறனில் மிகக் குறைந்த மாற்ற நிலையில், குளுகோசுச் சுமைக்குக் குறைந்த ஆரம்ப இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்ச் செயலுக்குக் கல்லீரலின் குறைந்த குளுகோசுப் பயன்பாடு மிகக்கூருணர்வுடைய அறிகுறியாக அமைந்துள்ளது. இத்தகைய நோயாளிகளிடம், வெளிப்புறத்திசுக்களின் குளுக்கோசுப் பயன்பாடு இயல்பான நிலையில் தொடர்கிறது. ஏனெனில், உட்கொள்ளப்பட்ட குளுகோசுக்குப் பிந்திய இன்சுலின் சுரப்பு எதிர்செயல் முழுமையாகயிருப்பதே காரணமாகும். இன்சுலின் பற்றாக்குறை வெகுவாக அதிகரிக்கும்போது (ஆரம்ப நிலையும், பிந்திய நிலையும்), கல்லீரல் மற்றும் வெளிப்புறத்திசுக்களின் குளுகோசுப் பயன்பாடு குறைகிறது. ஆகவேதான் குளுகோசு ஏற்புத்திறனில் மிகுந்த மாற்றம் உண்டாகிறது (அட்டவணை-2). நீரிழிவு நோயில் இன்சுலின் சுரப்புக்குறைவு முதல் நோய்க்காரணமாகக் கூறப்பட்டாலும், குளுகோசு உண்டபிறகு இது குளுக்கான் சுரப்பினைத் தடை செய்யத் தவறுவது இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன் வரைகோட்டிற்கு இரண்டாம் நிலைக் காரணமாகக் கூறப்படுகின்றது.[28]

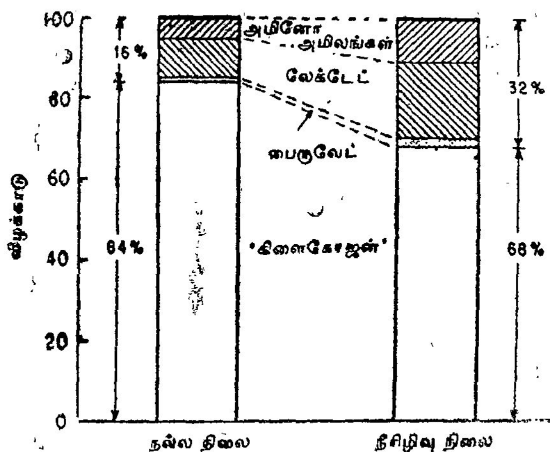
**பட்டினி இரத்த அதி சர்க்கரை (Fasting hyperglycemia)**

நீரிழிவு நோயினை வளர்சிதை மாற்றக் குறை அதிகரித்து வெளிப்படும் போது, பட்டினி நிலையிலும் மற்றும் உணவுக்குப் பிறகு 2 மணி நேரத்திலும், இரத்தத்தில் அதிகரித்த சர்க்கரை நிலை ஏற்படுகிறது. உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் இயல்பாகவே கல்லீரல் குளுகோசினை வெளியிடுவதால், இச்சூழலில் கல்லீரலின் எஞ்சிய குளுகோசின் கையிருப்புக் கோளாறு குளுகோசு பயன்பாட்டினைவிட குளுக்கோசு உற்பத்திக்குத் தொடர்புடையதாகயிருக்கவேண்டும். கல்லீரலின் சிரையில் சிறுகுழாய் செலுத்தும் முறைகொண்டு அல்லது கதிரியக்க முறைகள் கொண்டு இரத்தச் சர்க்கரை அளவினை மதிப்பீடு செய்ததில்[29-31], பட்டினி நிலைச் சர்க்கரை மிகு நிலை கொண்ட நோயாளிகளிடம் கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தி 150-350 மி.கி/100 மி.லி. என்ற இயல்பான அளவில் உள்ளது என்று அறியப்பட்டது. இதனைத் துல்லியமாக ஆராயும்போது மேலோட்டத்தில் இயல்பாகத் தோன்றும். இந்தக் குளுகோசு உற்பத்தியின் வேகம் இரத்தத்தில் சூழ்ந்துள்ள குளுகோசுச் செறிவினையும் மற்றும் மொத்தக் குளுகோசு உற்பத்திக்குப் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி வழிமுறையின் பங்கினையும் கருத்தில் கொண்டால் இயல்பற்றதாக யிருக்கிறது.

இயல்பான மனிதர்களிடம், இரத்தக் குளுகோசானது 15-20 மி.கி/100 மி.லி. என்ற அளவில் அதிகரிக்கும்போது இந்த அளவு கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தியினை 80-85% தடைசெய்யப் போதுமானதாக உள்ளது[32]. இதற்கு எதிர்மாறாக, பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரையை உடைய நோயாளிகளிடம் நீரிழிவில் இரத்தச் சர்க்கரை 100-200 மி.கி/100 மி.லி. என்ற உயர்ந்த அளவில் இருந்தாலும் கல்லீரலிலும் இருந்து குளுகோசு வெளியீட்டு இயல்பு வேகமான 150-250 மி.கி./100 மி.லி. என்ற அளவில் அமைந்திருந்தது. தூண்டும் திறன் பெற்ற, இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நிலை கொண்ட சூழலில், அநேகமாக இந் நோயாளிகளிலும் பீட்டா செல்களின் சுரப்பு இயல்பான அடிமட்ட அளவினை அடைகிறது. (10-20 μ/ml,/unit/hr), மேலும்

கல்லீரலின் குளுகோசு வெளியீடு வேகமும் இயல்பாக உள்ளது. ஆகவே பட்டினி இரத்த அதிசர்க்கரை நிலையானது குளுகோசு சமச்சீரில் இயல்பற்ற நிலையென்று கருதலாம். இதில் ஒப்பீட்டு முறையில் அதிக அளவு குளுகோசு உற்பத்தியாகிறது. ஆனால், முழுமையான குளுகோசு அதிஉற்பத்தி நிகழவில்லை. அதாவது இரத்தத்தில் அதிகரித்த குளுகோசுச் செறிவிற்குக் கல்லீரலின் குளுகோசு வெளியீடு வேகம் பொருந்தாது.

குளுகோசினை உற்பத்தி செய்யப் பயன்படும் வினைமப் பொருட்களின் பயன்பாட்டினைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது, பட்டினிச் சர்க்கரை மிகுந்தநிலையில் கல்லீரல் குளுகோசு மீத இருப்பில் இயல்பற்ற நிலை கண்கூடாகத் தெரியும். படம்-2




படம்-2. நல்ல மற்றும் நீரிழிவு நிலைகளில் குளுகோசு உற்பத்தியில் குளுகோசு உற்பத்தி முன்னோடிகளின் பங்கு.

இலிருந்து நீரிழிவு நோயாளிகளின் உள்ளுறுப்பு எடுத்துக் கொள்ளும், குளுகோசு உற்பத்திக்குப் பயனாகும் அமினோ அமிலங்கள் (குறிப்பாக அலனின்), லேக்டேட், பைருவேட்டுகள் போன்றவற்றின் அளவுகளை, இயல்பான மனிதர்களிடம் ஒப்பிடும்போது இவை இருமடங்காகியிருப்பதை அறியலாம்[33].

ஆகவே கல்லீரலின் மொத்தக் குளுகோசு விளைவளவில், புதிய குளுகோசு உற்பத்தியின் வழிமுறைமையின் பங்கு இரட்டிப்பாகிறது. அதிகரித்த புதிய குளுகோசு உற்பத்தியினை, முன்னோடி அதிகமாகப் பெறப்படுவதைக்கொண்டு விநியோகத்தின் விளைவின் அடிப்படையில் விளக்க முடியாது. இரத்த ஓட்டத்தில் உள்ள குளுகோசு உற்பத்தி முன்னோடிகள் குறைந்தோ (அலனின் மற்றைய குளுகோசு உற்பத்தி அமினோ அமிலங்கள்), இயல்பாகவோ (லேக்டேட், பைருவேட்) உள்ளன.[38] ஆனால், குளுகோசு உற்பத்திப் பொருட்களை, உள்ளுறுப்புகள் உள்ளெடுக்கும் திறன், நீரிழிவு நோயாளிகளை இயல்பான மனிதர்களோடு ஒப்பிடும்போது, 2-3 மடங்கு அதிகரித்துள்ளது. இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரித்துள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் உயர்ந்துள்ள ஒட்டு மொத்த புதிய குளுகோசு உற்பத்தி, கல்லீரலின் நிகழ்வுகளின் மாற்றத்தின் விளைவாகும்; குளுகோசு முன்னோடிகள் அதிகம் கிடைப்பதால் உண்டாகும் இரண்டாம் நிலை விளைவல்ல.[33] இந்த ஆய்வுகள், இன்சுலின் பற்றாக்குறையில் கல்லீரல் புதிய குளுகோசு உற்பத்திக் கோளாறின் இருக்கையெனத் தெரிவிக்கின்றன. இது இயல்பான மனிதர்களிடம், குளுகோசினால் தூண்டப்பட்ட அதிகரித்த இன்சுலின் நிலை, இரத்தக் குளுகோசு முன்னோடிகள் அளவு அதிகரித்தாலும் இவற்றை உடல் உள்ளுறுப்புகள் பயன்படுத்துவதைத் தடைசெய்கின்றன.[31,32]

## நீரிழிவு கீடோ அமில நிலை

பிணி மிகுந்துள்ள நிலையில் நீரிழிவில் கீடோ அமில நிலை தோன்றுகிறது. இந்நிலையில் குறிப்பிடுமளவு அதிகரித்த இரத்தச் சர்க்கரைச் செறிவும், இரத்தத்தில் அதிகரித்த கீடோ அமிலங்களின் (அசிடோ அசிடிக் அமிலம், பீட்டா ஹைட்ராக்ஸி பியூட்டிரிக் அமிலம், அசிடோன்) செறிவும் இது தொடர்பாக அதிகரித்த சவ்வூடு பரவு அழுத்தமும், வளர்சிதை மாற்ற அமில நிலையும் காணப்படுகின்றன. இந்தச் சூழ்நிலையில் இரத்தக் குளுகோசினையும்) கீடோன்களைத் தேக்குவதில் கல்லீரல் முக்கியப் பங்கினை வகிக்கிறது.

மிக அதிகரித்த பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை (7400 மி.கி/100 மி.கி)[34] அல்லது கீடோ அமில நிலை உடைய[35] நோயாளிகளிடம், கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்தி இரண்டு பங்கு அல்லது இதற்கு அதிகப்படியாக உள்ளது. பட்டினி நிலையில், குளுகோசுப் பயன்பாடு இன்சுலினைச் சார்ந்ததல்லாததால், இரத்தத்தில் மிக அதிகரித்த குளுகோசு தேக்கமானது, குளுகோசு பயன்பாட்டுக் குறைவினால் விளைந்ததாக இருக்க முடியாது. இது, கல்லீரல் அதிகரித்த குளுகோசு உற்பத்தி செய்வதைக் குறிப்பதாக இருக்கலாம். மேலும் நேரடியான மிச்சக் கையிருப்பு ஆய்வுகள், நீரிழிவில், குண்டிக்காயிலிருந்து குளுகோசு வெளியீடு இல்லாததால், கல்லீரல் மட்டுமே குளுகோசு உற்பத்தி செய்யும் உறுப்பாகுமெனத் தெரிவிக்கின்றன, உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய நிலையில் கல்லீரலின் சேமிப்பு கிளைகோசன் 70 கிராமிற்கு உட்படவிடுக்கிறது கீடோ அமில நிலையில் ஏற்படும் குமட்டல் அல்லது வாந்தியின்போது கல்லீரலின் குளுகோசு வெளியீட்டு வேகம் தொடர்ந்து அதிகரிக்கிறது, இந்த குளுகோசு, அதிகரித்த புதிய குளுகோசு உற்பத்தி வழிமுறை கொண்டு பெறப்படுகின்றது. சுமாரான பட்டினி இரத்த அதிகரித்த சர்க்கரையுடைய நோயாளிகளைப்போல், நீரிழிவு கீடோ அமில நிலையில், இரத்தத்தில் குளுகோசு உற்பத்தி செய்யும் அமினோ அமிலங்கள் குறைவதுடன் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியும் அதிகரிக்கின்றன.[36] தீவிர நீரிழிவு நிலையில், குளுகோசு முன்னோடிகள் எடுத்துக் கொள்ளப்படும் மற்றும் பயன்பாட்டின் வழிமுறைகள் கல்லீரலில் தூண்டப்படுகின்றன. இன்சுலின் பற்றாக்குறையுடன், பிளாசுமா குளுக்ககானின் ஒருமித்த அதிகரிப்பும் கல்லீரல் குளுகோசு உற்பத்தி இயல்பற்ற நிலைக்குச் சில நபர்களில் காரணமாயிருக்கலாம்.[37]

இதன் முக்கியத்துவம் குளுகோசு உற்பத்தியினைச் சார்ந்தது மட்டுமல்லாது, தீவிர நீரிழிவில், கீடோன்கள் அதிகரித்து உற்பத்தியாவதற்குரிய வளர்சிதைமாற்றக் கோளாறினையும் சார்ந்ததாக உள்ளது. கல்லீரலில், அதிகரித்த கீடோன்கள் உற்பத்தி, கொழுப்புச் சிதைவு அதிகரிப்பதினால் தொடரும் கொழுப்பு அமிலங்கள் செறிவு கல்லீரலுக்குச் செல்வதால் ஏற்படும் விளை

வேயென பல ஆண்டுகளாகக் கருதப்பட்டது. மிக அண்மைய ஆய்வுகள், கல்லீரலில் கொழுப்பு அமிலங்களின் பீட்டா ஆக்ஸிஜனேற்ற வழிப்பாதைத் தூண்டலும் ஒரு காரணமாக இருக்கலாமெனத் தெரிவிக்கின்றன.[38] அதிகரித்த அசிடைல் கார்டினின் டிரான்பரேசு நொதியின் இயக்கம், கல்லீரலின் கீடோன் உற்பத்தியைச் சமச்சீர் செய்யும் வழிமுறையாக உள்ளது.[39] தீவிர நீரிழிவில், வெளிப்புறத்திசுக்களிலிருந்து கிடைக்கப்பெறும் முன்னோடிகளின் அளவினைச் சார்ந்திராமல் கல்லீரல் குளுகோசினையும் மற்றும் கீடோன் பொருட்களையும் அதிகரித்து உற்பத்தி செய்கின்றது.

## உடற் பயிற்சிக்கு எதிர்ச்செயல்

இயல்பான மனிதர்களின் உடற்பயிற்சியின் போது, குளுகோசுப் பயன்பாடும் மற்றும் சீர இன்சுலின் குறைவும் நிகழ்கிறது.[40] இந்த முடிவுகளைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது, நீரிழிவு நோயாளிகளின் உடற்பயிற்சியில், தசை பயன்படுத்தும் குளுகோசு அளவு இயல்பான மனிதர்களுடன் ஒப்பிடும்படியாக உள்ளது.[41,42] குளுகோசு வெளியீடு மற்றும் கீடோன் பொருட்கள் உற்பத்தி போன்றவற்றில், நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் உடற்பயிற்சிக்குக் கல்லீரலின் எதிர்ச்செயல் இயல்பான மனிதர்களிலிருந்து வேறுபடுகிறது.

சுமாரான உடற் பயிற்சியிலிருந்து கடுமையான உடற்பயிற்சியை (மொத்தத் திறனில் 55–60 % வரை) குறைந்தகாலம் (10–40 நிமிடங்கள்) செய்யும் போது நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் குளுகோசு வெளியீடு இயல்பான மனிதர்களுடன் ஒப்பிடும்படியாக உள்ளது (ஓய்வெடுக்கும் அடிமட்ட அளவில் 3–4 மடங்கு). எப்படியிருப்பினும், நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் மற்றும் இயல்பான மனிதர்களிடமும் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியில், உடற்பயிற்சியின் விளைவு வேறுபடுகிறது. இயல்பான மனிதர்களிடம் குளுகோசு உற்பத்திக்கான முன்னோடியின் பயன்பாட்டு ஒருமித்த வேகம் ஓய்வு நிலையிலிருந்து மாறுவதில்லை. இதனால் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியின் ஒப்பீட்டுப்

பங்கு 50 % அல்லது அதிகமாகக் குறைகிறது.[40,42] எதிர் மாறாக, நீரிழிவு நோயாளிகளின் ஓய்வு அளவுக்குமேல் 2-3 மடங்கு புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்கான முன்னோடிகளின் அதிகரித்த உள்ளெடுப்புக்கு உள்ளுறுப்புகளின் அதிகரித்த உள்ளெடுப்புத் தன்மையும் மற்றும் தமனியில் அதிகரித்த முன்னோடிச் செறிவும் காரணமாகும். குறுகிய கால உடற் பயிற்சி, நீரிழிவு நோயாளிகளின் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி யினைத் தூண்டும் விளைவு, இயல்பான மனிதர்கள் 4 மணி நேரம் அல்லது அதிகமாக உடற்பயிற்சி செய்யும்போது புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்கான முன்னோடி அதிகரிப்பதை ஒத்துள்ளது.[43] நீரிழிவு உடற்பயிற்சிக்கு மாறும் தன்மையினை விரைவுபடுத்துகிறதென இவ்வாய்வு தெரிவிக்கின்றது.

நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், கல்லீரலின் கீடோன் பொருட் கள் உற்பத்தியில் நீரிழிவில் உடற்பயிற்சியின் விளைவு, ஓய்வு நிலையில் உள்ள கீடோன் பொருட்களின் அளவினைப் பொறுத் துள்ளது. கீடோன் அமிலங்கள் 1 மி. மோ. கிற்குக் குறைந்த நிலையில் உள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், உடற்பயிற்சி, உடல் உள்ளுறுப்புகளின் கீடோன்கள் உற்பத்தியில் மாறுதல் ஏற் படுத்துவதில்லை. மேலும், தனித்த கொழுப்பு அமிலங்களை உடல் உள்ளுறுப்புகள் ஏற்றுக்கொள்வது மாறுதலடைவதில்லை அல்லது குறைகிறது.[42] ஆனால், 2-4 மி. மோ. கீடோ அமில நிலை பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், உடற்பயிற்சி, தமனியில் தனித்த கொழுப்பு அமிலத்தின் செறிவினையும், உடல் உள்ளுறுப்புகள் இக்கொழுப்பு அமிலங்களையும் அதிகரித்து எடுத்துக் கொள்வதும் மற்றும் கீடோன் அமிலங்களை உடல் உள்ளுறுப்புகள் 2-3 மடங்கு அதிகரித்து வெளியிடுவதையும் விளைவிக்கின்றன.[42] மிதமான கீடோ அமில நிலை பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், குறைந்தகால உடல்பயிற்சி, கீடோன் பொருட்கள் உற்பத்தி மற்றும் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியைப் பொறுத்தமட்டில் நீரிழிவு நிலையினை அதிகரிக்கிறதே தவிர நிவர்த்தி செய்வதில்லை. இருந்தாலும் உடற்பயிற்சியின் போது, இரத்தக் கீடோன் அமிலங்கள் அளவு ஓய்வு அளவி லிருந்து அதிகரிப்பதில்லை, ஏனெனில், உடற்பயிற்சிக்கு

உள்ளாகும் தசைகள் அதிகமாக கீடோன்களைப் பயன்படுத்துவதால் கல்லீரலின் அதிகரித்த கீடோன் உற்பத்தியைச் சரி செய்கிறது.[42]

## நீரிழிவினை எதிர்காலத்தில் சமாளிப்பதில் கல்லீரலின் பங்கு

கடந்த 50 ஆண்டுகளாக நீரிழிவினைச் சமாளிப்பதில் இன்சுலினும், உணவும் தான் தரமான பண்டுவமுறையாக இருந்து வருகிறது. ஆனால், இந்தப் பண்டுவமுறை நீரிழிவில் ஏற்படும் சிக்கல்களான நுண் இரத்தநாள மாறுதல்களையும், நரம்புக்கோளாறுகளையும் நிவர்த்தி செய்வதில்லை. நீரிழிவினை முழுமையாகக் குணமாக்குவதில் ஐலெட்டுகளின் மாற்றத்திலும்[42] (islet transplants) மற்றும் குளுகோசுக்குக் கூருணர்வுகொண்டு இன்சுலின் வழங்கிடும் இயந்திர முறைமையிலும் (செயற்கைக் கணையம்)[44] அண்மைக் காலத்தில் கவனம் திரும்பியுள்ளன.

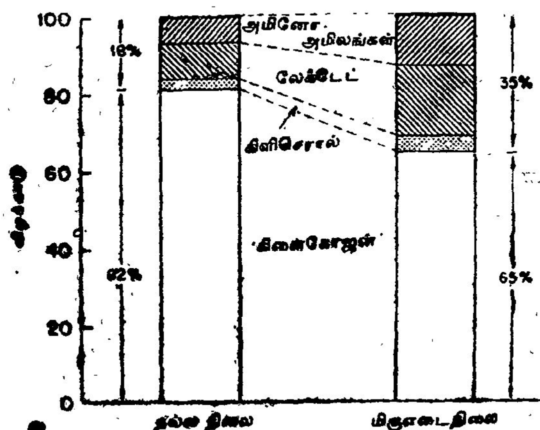
முன்பு விவரித்தபடி இயல்பான மனிதர்களிடம், கல்லீரல், இன்சுலின் செயற்பாட்டில் ஒரு முக்கிய உறுப்பாகவும், நீரிழிவில் வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறின் முக்கிய இருக்கையாகவும் அமைந்துள்ளது. கல்லீரல், வெளிச்சுற்று இன்சுலின் ஏற்ற இறக்க மட்டத்தினை, இயல்பு நிலைக்குக் கொண்டுவருவதன் மூலம், நீரிழிவுக்கு முழுமையான நிவாரணம் காணமுடியுமென்று அண்மையில் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[45] இத்தகையக் கருத்துக்கள் மாற்று ஐலெட்டுகளை எங்கு வைப்பது (கல்லீரல் சிரை) என்பதனை வரைப்படுத்த உதவும். நீரிழிவு நோயாளிகளின் எரிபொருள் வளர்சிதை மாற்றத்தினை, இயல்பு நிலைக்குக் கொண்டுவர, இன்சுலின் செலுத்தப்படும் இருக்கை கல்லீரலாகயிருக்கவேண்டுமென்ற எதிர்பார்ப்பு, செயற்கைக் கணையத்தின் நடப்புப் பயன்பாட்டினை மட்டுப்படுத்துகிறது.

## எடை அதிகரிப்பு (obesity)

மிகுஎடை, கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்திலும் மற்றும் இன்சுலின் சுரப்பிலும் தீவிரமான பாதிப்பினை

ஏற்படுத்துகிறதென்பது நன்கு அறியப்பட்டதாகும். மிகுஎடை இன்சுலின் செறித்த நிலையினையும்[46,25] கொழுப்புகளிலும்[47] தசைத்திசுக்களிலும்[47,48] இன்சுலினுக்குக் குறைந்த கூருணர்வையும் அதிகரித்த நீரிழிவு நிகழ்வினையும்[49] விளைவிக்கிறது. அண்மையில் நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகள் இன்சுலினுக்கு கல்லீரலின் எதிர்ச்செயல்களின் மாற்றத்தை மிகு எடை உண்டு பண்ணுகிற தென்றும் தெரிவிக்கின்றன.[50] இயல்பான சர்க்கரை ஏற்புத்திறன் கொண்ட பருமனானவர்களின் கல்லீரல் பட்டினி நிலையில் அதிகரித்த இரத்தச் சர்க்கரை உடைய நீரிழிவு நோயாளிகளுடையதைப் போன்று செயலாற்றுகின்றது.

உடல் உள்ளுறுப்பு நிகர இருப்பு வழிமுறைகொண்டும் மற்றும் கதிரியக்க ஐசடோப் கலவை மூலம் அடர்த்தி குறைப்பு முறை கொண்டும் அளவிடும்போது, மிகுஎடையில், உள்ளுறிஞ்சலிற்குப் பிந்திய அடிமட்ட நிலையில் மொத்தக் கல்லீரல் குளுகோசு வெளியீடு பருமனற்ற மனிதர்களிடம் இருப்பது போல் இருந்தது.[50–52] ஆனால் புதிய குளுகோசு உற்பத்தி முறை மூலம் பெறப்படும் கல்லீரல் குளுகோசு 70% அதிகரித்தது.[50]




படம் 3 : மிகு எடை நிலையில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியின் அதிகரித்த நிலை

படம் 3-இல் காட்டியிருப்பது போல உடல் உள்ளுறுப்புகளின் லேக்டேட், கிளிசரால் மற்றும் குளுகோசு உற்பத்தி அமினோ அமிலங்கள் (குறிப்பாக அலனின்) உள்ளுறிஞ்சல் மிகு எடை மனிதர்களிடம் அதிகரித்திருந்தன. பருமனானவர்களிடம் இது மொத்தக் கல்லீரல் குளுகோசு வெளியீட்டில் 30 விழுக்காடாகும். ஆனால், பருமனற்ற மனிதர்களிடம் இது 19% ஆகியிருந்தது. மிகு எடையில் அதிகரித்த லேக்டேட், அலனின் உள்ளெடுப்பு உள்ளுறுப்புகளின் இந்த விளைமப்பொருட்களை உள்ளுறிஞ்சும் திறன் அதிகரிப்பதால் உண்டாவதாகும். இதுபோன்ற நிலை நீரிழிவு நோயிலும் காணப்படுகிறது.[33] கதிரியக்க அலனின்;[53] லேக்டேட்,[54] கிளிசரால்,[55] வழங்கிச் செய்யப்பட்ட சோதனைகள், மிகுஎடையில், குளுகோசின் கதிரியக்கம் செறிவதைக் காட்டின. புதிய குளுகோசு உற்பத்திக்குத் தேவையான முன்னோடிகளைப் பேராவலுடன் பயன்படுத்தப்படுவது, நீரிழிவில், மிகு எடையின் நிகழ்வதுபோல் அதிகரித்த நிலையில் ஏற்படுகிறது. இன்சுலின் அளவு இயல்பான அளவைவிட 2,3 மடங்கு அதிகரித்துள்ளது[46], [25], [60] ஆகவே இவ்வாய்வுகளிலிருந்து, மிகு எடையில் கல்லீரல், இன்சுலின் விளைவுக்கு எதிர்ப்பு காட்டுகிறதென்பதை அறிந்து கொள்ளலாம்.

மிகு எடை எவ்வாறு இன்சுலினுக்குத் திசுக்கள் எதிர்ச்செயல் காட்டும் திறனைக் குறைக்கிறதென்ற வழிமுறையைத் தொடர்பாகக் கொழுப்புத்திசுக்களின் இன்சுலின் எதிர்ப்பில் அதிகரித்த செல் அளவு காரணியாகக் கூறப்பட்டது.[47] ஆனால், கல்லீரலைப் பொறுத்தவரையில் அதிகரித்த கல்லீரல் செல்களின் அளவும் மற்றும் செறித்த கொழுப்புச் சேமிப்பும் மிகு எடையில் ஒரே மாதிரியாகக் காணப்படவில்லை. ஆனால், கொழுத்த விலங்குகளில் கல்லீரல் செல்களின் பிளாசுமா சவ்வுகளின் இன்சுலின் ஏற்பிகளுடன் இன்சுலின் இணைவது குறைந்திருக்கிறது[56] இதுபோன்ற மிகு எடையுள்ள மனிதர்களிடம் ஒற்றைக் கருகொண்ட இரத்தச்செல்களில் இன்சுலின் இணைவது குறைந்திருந்தது.[57] தொடர்ந்து அதிகரித்த இன்சுலின் நிலை (ஆரம்ப காலத்தில் மிகு உணவு உட்கொள்வதால்

தோற்றுவிக்கப்பட்டது) ஏற்பிகளுடன் இன்சுலின் இணைவுக் குறைவுக்குக் காரணமாகயிருக்கலாம்.[58] இன்சுலின் எதிர்ப்பு, மிகு எடையில், ஒரு பொதுவான நிகழ்வாகயிருக்கலாம். இன்சுலின் எதிர்ப்பு, மிகு எடையில், கொழுப்புத் திசுக்களில் மட்டுமின்றி கல்லீரல் மற்றும் தசைகள் போன்றவற்றிலும் காணப்படுகின்றது. இது உணவால் தூண்டப்படும் இன்சுலின் அதிகரிப்பு நிலையின் விளைவாகும்.

கல்லீரல் நோய் குளுகோசினைச் சமச்சீராக்கி பாதுகாப்பதில் கல்லீரலின் முக்கியப் பங்கினைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது, கல்லீரல் நோயில் குளுகோசுச் சீரமைப்பு மாற்றமடைவதை எதிர்பார்க்கலாம். கல்லீரல் கோளாறுகளில் குளுகோசு குறைந்த நிலையும் மற்றும் நீரிழிவும் தோன்றுகிறது. குளுகோசு சீரமைப்புக் கோளாறின் பண்பு, கல்லீரல் நோயின் வகையைப் பொறுத்ததாக உள்ளது. பொதுவாகக் குளுகோசு குறைந்த நிலை தீவிரக் கல்லீரல் அழற்சி நோய்களில் (வைரஸ் அல்லது நச்சுக் கல்லீரல் அழற்சி) தோன்றுகிறது. குளுகோசு ஏற்புத் திறன்-குறைவு, அதிகரித்த குளுகோசு நிலை போன்றவை நாட்பட்ட கல்லீரல் கோளாறின் குழப்பங்களால் (cirrhosis) ஏற்படுகிறது.

**வைரஸ் கல்லீரல் அழற்சி**

வைரஸ் கல்லீரல் அழற்சி நோயில் (மஞ்சட்காமாலை), இரத்தக் குளுகோசுக் குறைவு நிகழ்வு, 10–50% நோயாளிகளில் காணப்படுகிறது.[59,60] 50%க்கு மேற்பட்ட வைரஸ் கல்லீரல் அழற்சி நோயாளிகளில், பட்டினி குளுகோசு அளவு 60 மி.கி/100 மி.லி என்பதற்கும் குறைவாக இருந்தது.[60] அறுவைச் சிகிச்சை மூலம் பெறப்பட்ட கல்லீரல் துண்டுகளைச் சோதிக்கும்போது அல்லது நோய்க்குறிகளைக்கொண்டு ஆராயும்போது, எந்த ஒரு நோயாளியிடமும் ஒட்டுமொத்த முழுநிறைவான கல்லீரல் சிதைவினை அல்லது தீவிர நிலைக்கு இடைப்பட்ட கல்லீரல் சிதைவினைக் கணிக்கமுடியவில்லை. இதிலிருந்து குளுகோசுக் குறைவு கடுமையான கல்லீரல் சேதம் இல்லாத நிலையிலும்

ஏற்படுகிறதென்பதை அறிந்து கொள்ளலாம். இருப்பினும் இத் தகைய நோயாளிகளின் குளுக்கோசுக்குறைவு பொதுவாக மித மாகவும் (45-60 மி.கி/ 100 மி.லி) குறிகுணங்களில்லாதவை யாகவும் இருக்கிறது.[60] குளுக்கோசுப் பண்டுவம் தேவைப்படும் கடுமையான குறிகுணங்களை உடைய இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைவு மிகக் கடுமையான கல்லீரல் செல்களின் அழிவில் (கடைசி நிகழ்ச்சி) ஏற்படுகிறது.

மிதமான கல்லீரல் அழற்சியில் ஏற்படும் இரத்தக் குளுகோசுக் குறைவின் வழிமுறை பற்றிய கணிப்பில், குறைந்த குளுகோசுக்கு எதிர்ச்செயலாகச் சீர இன்சுலின் குறைவும் காணப்பட்டது.[60] மேலும், கல்லீரலின் சேமிப்பு கிளைகோசன் குறைவும், குளுக்க கானுக்குக் குறைவாக எதிர்ச்செயலும், கார்போஹைடிரேட் செறிந்த உணவைத் தொடர்ந்து கல்லீரல் கிளைகோசன் அதிகரிக்காத நிலையும்.[60] கல்லீரல் செல்களின் சேதமே கல்லீரலிலுள்ள குளுகோசினைச் சமச்சீர்செய்யும் வழிப்பாதை யின் இயல்பற்ற நிலைக்குக் காரணமென்பதைக் குறிக்கின்றன.

இயல்பான சீர ஆல்பமின் அளவு, இயல்பான புரோதம் பின் அளவு போன்றவற்றிலிருந்து கணிக்கப்படும் கல்லீரலின் புரத உற்பத்தி வழிமுறை பாதிக்கப்படாமல் செவ்வனேயிருப் பினும்.[60] இத்தகைய கோளாறுகள் இந்நோயில் தோன்று கின்றன.

வீரிய வைரஸ் அல்லது நச்சுக்கல்லீரல் அழற்சியினைத் தொடரும் மிக அதிகமான கல்லீரல் சேதமுடைய அரிதான நோயாளிகளில், இன்சுலின் அதிகரித்த நிலை காணப்பட்டது.[61] இவர்களைப் போன்ற நோயாளிகளில், மணிக்கு 40 கிராம் அல்லது இதற்கு மிகையான குளுகோசு, அதிசவ்வூடு பரவு அழுத்தமுள்ள கரைசலாக, சிரை வழியாக, இரத்தச் சர்க்கரை யின் அளவினைச் சமச்சீராகப் பாதுகாக்க செலுத்த வேண்டி யிருந்தது. மூளையும், இன்சுலின் சார்பற்ற திசுக்களும் ஒரு மணிக்கு 8-10 கிராம் குளுக்கோசுக்குமேல் பயன் படுத்துவதில்லை. இரத்தச் சர்க்கரையில் சிறிது கோளா றுக்கு மாறாக, இன்சுலின் அதிகரித்த இரத்தச் சர்க்கரைக்

குறைந்தநிலை, கல்லீரலில் குளுகோசு உற்பத்தி தவறுவதால் மட்டும் ஏற்படும் விளைவாகயில்லாமல், இந்நிலையில் குளுகோசு அதிக அளவில் பயன்படுத்துவதாலும் ஏற்படுகிறதென்பதை இதிலிருந்து தெரிந்துகொள்ளலாம். இன்சுலின் செறிந்தநிலை, கல்லீரலில் இன்சுலின் சிதைக்கும் வழிமுறைமைக் கெடுவதாலும் ஏற்படலாம். மேலும், இன்சுலினின் அதிசுரப்பையும் புறக்கணிக்கமுடியாது.

இரத்தச் சர்க்கரை குறைந்த நிலை, கல்லீரல் அழற்சியில் நிகழ்வது போக, இந்நிலை, மாரடைப்பு மற்றும் கல்லீரலின் தீவிர இயக்கமற்ற அடைப்புள்ள சில நோயாளிகளிடமும் காணப்பட்டது.[62,63] இச்சூழல்களில், கல்லீரல் இரத்த ஓட்டம் குறைவதால், குளுகோசு உற்பத்திப்பொருட்கள் ஈரலுக்குக் கிடைப்பது குறைகிறது. ஆகவே, குளுகோசு, பொது இரத்த ஓட்டத்தில் குறைந்தஅளவில் செலுத்தப்படுகிறது.

**கல்லீரல் அரிப்பு (Cirrhosis)**

லென்னக்ஸ் கல்லீரலரிப்புடைய நோயாளிகளில், வெளிப்படையான நீரிழிவு 15-30% நோயாளிகளில் காணப்படுகிறது.[64-66] குளுகோசு ஏற்புத்திறன் மிதமான இயல்பற்ற நிலை, 80% நோயாளிகளில் காணப்படுகிறது.[67] கல்லீரல் தொடர்பான நீரிழிவில் இந்நோய் தோற்றுவிக்கும் பல காரணிகள் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன. அவையாவன: பொட்டாசியம் குறைந்தநிலை.[68] வளர்ச்சி ஹார்மோன்கள் மிகுந்த நிலை[69] மற்றும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு.[70] இத்தகைய நோயாளிகள் பெரும்பான்மையினரிடம், சீர இன்சுலின் அளவு உயர்ந்துள்ளது.[71] ஆகவே, குளுகோசு ஏற்பித்திறன் இயல்பற்ற நிலைக்கு, இன்சுலின் பற்றாக்குறையை விட இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் குறைவின் காரணமாகிறதென்பதை இதிலிருந்து அறியலாம். கல்லீரலரிப்பில், இன்சுலின் எதிர்ப்புக்குக் காரணவழி முறைத் தொடர்பாக, சமீபத்திய ஆய்வுகள், இந்நோயாளிகளிடம் குளுக்ககான் மிகுந்த நிலையும்[72], கல்லீரல் இரத்த அழுத்தமும்[73], இருப்பதாகத் தெரிவிக்கின்றன. தானாகவே ஏற்படும் அல்லது அறுவைச்

சிகிச்சை மூலம் உண்டுபண்ணப்பட்ட கல்லீரல் பொது இரத்த ஓட்டத் தடமாற்றம். குளுக்ககான் சுரப்பினை அதிகரிக்கிறது, இத்தகைய விளைவு இன்னும் அறியப்படாத ஆல்பா செல்களின் சுரப்பினைத் தூண்டும் பொருட்களின் தேக்கத்தினால் உண்டாகலாம்.[11]

## References

1. Blackard, W.G., Nelson N.C.; Diabetes, *19*, 302 (1970).

2. Felig, P.; Metab. *22*, 179 (1973).

3. Hultman, G., Nilsson, L.H.; Advan. Exp. Med. Biol., *11*, 143 (1971).

4. Reichard, G.A., Jr., Moury, N.F., Hochella, N.J., Patterson, A.L. Weinhouse, S.; J.Bid. Chem., *238*, 495 (1963).

5. Felig, P., Owen, O.E., Wahren, J., Cahill, G.F; Jr., J.Clin. Invest., *48*, 584 (1969).

6. Felig, P., Pozelsky, T., Marliss, E., Cahill, G.F., Jr., Science, *167*, 1003 (1970).

7. Felig, P., Wahren, J., J.Clin Invest., *50*, 2703, (1971).

8. Odessey, R., Khairallah, E.A., Goldsberg, A.L., J. Biol., Chem., *249*, 7623 (1974).

9. Mallette, L.E., Exton, J.H., Park, G.R.; J. Biol., Chem., *244*, 5713 (1960).

10. Cahill, G.F., Jr., Herrera, M.G., Morgan, A.P., Soeldner, J.S., Steinker, J., Levy, P.L., Reichard, G.A., Jr., Kipnis, D.M., J.Clin. Invest, *45*, 1751 (1966).

11. Gerich, J.E., Lorenzi, M., Schneider, V., Karam, J.H., Rivier, J., Guillemis, R., Forsham, P.H.; New Engl. J.Med., *291* 544 (1974).

12. Sakwrai, H., Dobbs, R., unger, R.H., J.Clin. Invest., *54*, 1935 (1974).

13. Felig, P., Marbiss, E., Owen, Q.E., Cahill, G.F., Jr.; Arch. Int. Med., *123*, 292 (1969).

14. Pozefsky, T., Tancredi, R.G., Moxley, R.T., Dupre, F., Tobin, J., J.Clin, Invest., *53*, 61 a, (1974).

15. Owen, O.E., Felig, P., Mongan, A.P., Wahren, J.Cahill, G.F., Jr; J.Clin. Invest., *48* 574 (1969).

16. Benedict, F.G.; A study of predonged Fasting, Carnegene Institute of Washington, Publication No; 203 (1915).

17. Felig, P., Marliss, E., Owen, O.E., Cahill, G.F. Jr., Advan. Enzyme Reg., *7*, 41 (1969).

18. Felig, P.; J.Med. Sci., *8*, 262 (1972).

19. Sherwin, R., Hendler, R., Felig, P., J.Clin Invest, *55* 1382 (1975).

20. Owen, O.E., Morgan: A.P., Kemp, H.G., Sullivan, J.M., Herrera, M.H., Cahill, G.F., Jr., J.Clin. Invest, *46*, 1589 (1967)

21. Felig, P., Wahren. J., Hendler, R.; Diabetes, *24*, 468 (1975).

22. Jackson., R.A., Peters, N., Advani, U., Perry, G., Rogers, J., Brough, W., Pilkington, T.R.E.; Diabetes, *22*, 442 (1973).

23. Perley, M.J., Kipnis, D.M., J.Clin. Invest., 46 1954 (1967)

24. Malins, J.M.; Brit Med. J., 2, 655 (1963).

25. Bagadade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D., Jr.; J.Clin. Invest., *46*, 1549 (1967).

26. Cerasi, E., Luft, R.; Acta Endocrinol., *55*, 330 (1967).

27. Seitzer, H.S., Allen, E.W., Herron. A.L., Jr. Brennan, M.T., J.Clin. Invest., *46*, 323 (1967).

28. Muller, W.A., Faloona, G.R., Aguilar-Parada, E., Unger, R.H., New Engl. J. Med., 282, 109 (1970).

29. Shreeve, W.W., Baker, N., Miller, M., Shipley R.A., Incefy, G.E., Graig, J.W; Metab. Clin. Exp., 5, 22 (1956).

30. Reichard, G.A., Moury, N.F., Hochella, N.J., Patterson, A.L., Weinhouse, S.; J. Biol. Chem, *238*, 495 (1963).

31. Manougian, E., Pollycove, M., Linfoot, J.A., Lawrence, J,H.; J. Nucl. Med., 5, 763 (1964).

32. Felig, P., Wahren, J.; J.Clin. Invest., *50* 1702 (1971).

33. Wahren, J., Felig, P., Cerasi, E., Luft, R., J.Clin. Invest., *51*, 1870 (1972).

34. For bath, N., Hetenyic, G. Jr.; Diabetes, *15*, 778 (1966).

35. Bodny, P.K., Bloom. W.L., Whitner, V.S., Fanar, B W.; J. Clin. Invest., *28*, 1126 (1949).

36. Felig, P., Marliss, E., Ohman, J.L., Cahill, G.F. Jr.; Diabetes, *19*, 727 (1970).

37. Muller, W.A., Faloona, G.R., Unger, R.H.; Amer. J. Med., *54*, 52 (1973).

38. Mcgany, J.D , Foster, D.W.; Metab., *21*, 471 (1972).

39. Mcgarry, J.D., Foster, D.W.; J.Clin. Invest., *52*, 877 (1973).

40. Wahren, J., Felig, P., Ahlobrog, G., Jorfeldt., L.; J. Clin. Invest., *50*, 2715 (1971).

41. Sanders, C.A , Levinson, G.E., Abelmann, W.H., Freinkel. N., New Engl. J. Med., *271*, 220 (1964).

42. Wahren, J., Hagenfeldt, L., Felig, P., J.Clin. Invest, *55*, 1303 (1975).

43. Ahlborg, G. Felig, P., Hagenfeldt, L., Hendler, R., Wahren, J.; J. Clin. I vest., *53*, 1080 (1974).

44. Albisser, A.M., Leibel, B.S., Ewart, T.G., Davidovac, Z., Botz, C K., Zingg' W.; Diabetes, *23*, 389 (1974).

45. Felig, P.; New Engl. J. Med., *291*, 1031 (1974).

46. Felig, P., Marliss, E., Cahill, G.F., Jr.; New Engl. J.Med., *281*, 811 (1969).

47. Salans, L.B., Knittle, J.L., Hirsch, J ; J.Clin. Invest., *47*, 153 (1968).

48. Rabinowitz, D., Zierler, K.L.; J. Clin. Invest., *41* 2173 (1962).

49. Ogilvie, R.F.; Quart, J. Med., *4*, 345 (1935).

50. Felig, P., Wahren, J., Hendler, R., Brundin, T.; J. Clin. Invest., *53*, 582 (1974).

51. Kreisberg, R.A.; Diabetes, *17*, 481 (1968).

52. Kreisberg, R.A.; Ann. N.Y. Acad. Sci., *148*, 743 (1968).

53. Shigeta, Y., Oji, N., Hashi, M., King. M.; Metab. Clin. Exp., *15*, 761 (1965).

54. Shreeve, W.W., Hoshi, M., Ohi, N., Shingeta, Y. Ake, H.; Amer. J. Clin. Nuts., *21*, 1404 (1968).

55. Bortz, W.M., Paul, P., Haff, A.C., Holmes. W.I. J.Clin. Invest, *51*, 1537 (1972).

56. Kahn, C.R.. Neville, D.M., Jr., Roth, J ; J. Biol. Chem. *248*, 244 (1973).

57. Archer, J.A., Gorden, P., Roth, J.; J. Clin. Invest., *55*, 66 (1975).

58. Kahn, C.R., Sall, A., Neville, D.M., Jr., Roth, J.; Clin. Res., *21*, 628 (1973).

59. Zimmerman, H.I.. Jhomas, L.J., Scher, E.H., Arch. Intern. Med. *91*, 577 (1953).

60. Felig, P., Brown, W.V., Levine, R.A., Klatskin, G.;, New, Engl. J. Med., *283*, 1436 (1970).

61. Samson, R.I., Trey, C., Timme A.H., Saunders, S. Gastroemterologo, 53, 291 (1967).

62. Melinkoff, S.M., Tumulty, P.A.; New Engl. J.Med., 247, 745 (1952).

63. Block, M.B., Gambetta, M., Resnkov, L., Rubinstin, A.H., Lancet, *ii*. 736 (1972),

64. Hed, R.; Acta Med. Scand., *162*, 189 (1958).

65. Meggesi, C., Sands, E., Marks, V.; Lancet, *11*, 1051 (1967).

66. Conn, H.O., Schreiber: W., Elkington, S.G., Johnson T.R.; Amer, J. Digestive' Dis., *14*, 837 (1969).

67. Conn, H.O., Schreiber, W., Elkington, S G.; Amer. J. Digestive Dis., *16*, 227 (1971).

68. Podolsky, S., Zimerman, H.J., Burrows, B.A.; New Engl. J. Med., 288, 644 (1973).

69. Conn, H.O., Daughaday, W.H.; J.Lab. Clin. Med.. 76, 678 (1970).

70. Felig, P., Wahren, J,; Proceedings, Second International Berlinson. Symposium on Diabetes in Juveniles. (1975).

71. Collins, J.R., Crofford, O.B.; Arch. Inter. Med., *12*, 142 (1969).

72. Marco, J, Diego, J.. Villanueva, M L.; New Engl. J. Med., *289*, 1107.

73. Sherwin, R., Joshi, P., Hendler, R., Felig, P., Conn. H.O; New Engl. J.Med., *290*, 239 (1974).

# 8. நீரிழிவில் கொழுப்புப் பதுவிறுக்கமும் (Athroclerosis)

## கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றக்கோளாறுகளும்

நீரிழிவில், பண்டுவத்திற்கு இன்சுலின் கிடைக்கப்பெற்ற கடந்த 50 ஆண்டுகளில் இந்நோயின் போக்கில் பெருத்த மாறுதல்கள் ஏற்பட்டுள்ளன. நீரிழிவு நோயாளிகளின் சராசரி ஆயுட்காலம் அதிகரித்துள்ளது.[1] கட்டுப்படாத இரத்தக் குளுகோசு அதிகரித்தநிலை மற்றும் கீடோன் செறிவு போன்றவற்றால் உண்டாகும் இறப்பு அரிதாகிவிட்டது. இருப்பினும் நீரிழிவு நோயாளிகளை, இந்நோயற்றவர்களுடன் ஒப்பிடும் போது, இவர்கள் குறைந்த ஆயுட்காலத்தை எதிர்நோக்கியுள்ளன.[2] மேலும் நீரிழிவு நோயாளிகளில், எல்லா வயதினரும் அதிக இறப்பினைக் கொண்டுள்ளனர் (அட்டவணை 1).

**அட்டவணை: 1**

பொது மக்கள் தொகையுடன் ஒப்பிடும்போது நீரிழிவு நோயாளிகளில் மரணம் 1950-58 [1] பொது மக்கள் தொகையுடன் ஒப்பிட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளின் மரணவிகிதம்.

| வயது (ஆண்டுகள்) | ஆண் | பெண் |
|---|---|---|
| 5—14 | 1.8 | 2.7 |
| 15—24 | 4 5 | 1.3 |
| 25—34 | 7.4 | 13.9 |
| 35—44 | 4 4 | 4 5 |
| 45—54 | 2.1 | 3.1 |
| 55—64 | 1.8 | 2.4 |
| 65—74 | 1.6 | 2 4 |

இன்சுலின் கிடைக்க ஆரம்பித்தபிறகு நீரிழிவு நோயாளிகளின் மரணத்திற்கான காரணங்கள் வெகுவாக மாறியுள்ளன.

அட்டவணை - 2

1922-ஆம் ஆண்டிலிருந்து நீரிழிவு நோயாளிகளின் மரணத்திற்கான காரணங்கள்[1] (மொத்த இறப்பு%.)

| இறப்புக்காரணம் | 1922-29 | 1930-36 | 1937-43 | 1944-49 | 1950-55 | 1956-62 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| நீரிழிவு ஆழ்மயக்கம் | 14.5 | 5.0 | 2.8 | 1.7 | 1.1 | 1.0 |
| மொத்த இரத்தநாளத் தொடர்பு | 46.8 | 58.3 | 65.8 | 71.3 | 76.9 | 76.6 |
| இதயத்தொடர்பு | 23.1 | 33.4 | 41.1 | 47.1 | 50.2 | 51.2 |
| சிறுமூளைத்தொடர்பு | 8.1 | 10.1 | 11.8 | 12.8 | 13.3 | 12.6 |
| புரையோடியபுண் | 8.6 | 7.6 | 5.3 | 12.9 | 2.0 | 1.8 |
| நுண்தொற்று | 21.7 | 15.7 | 12.6 | 7.6 | 5.9 | 5.7 |
| புற்று | 7.4 | 9.4 | 9.0 | 9.7 | 10.1 | 10.5 |

கொழுப்புப் படிவ இறுக்க இரத்தநாள நோயும் மற்றும் இதன் சிக்கல்களும் தற்போதைய நீரிழிவு நோயில் இறப்புக்குச் சாதாரண காரணங்கள் ஆகும். மேற்கத்திய நாடுகளில் மொத்த மக்கள் தொகையின் இறப்புக்கும் இதுவே சாதாரண காரணமாகும்.[3]

நீரிழிவு நோய், சிறிய மற்றும் பெரிய இரத்தக் குழாய் நோய்களுடன் இணைந்து காணப்படுகிறது. நுண்ணிய இரத்தக்குழாய் நோய் (micro angiopathy) நுண்ணிய இரத்தக்குழாய்களின் கோளாறாகும். இரத்தகுழாயின் அடித்தளச்சவ்வு, இந்நோயில் தடித்துக் காணப்படுகிறது.[4] நீரிழிவு நோயில் மாறுதலடைந்துள்ள கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்துடன் இதனை ஒப்பிடப் பிரச்சினைகள் இருப்பினும், தந்துகிகளின் அடித்தளச்சவ்வு தடிப்பதால் உண்டாகும் நைவுப்புண் (கண்விழியின் பின்புறத்திரையின் நுண்ணிய தந்துகிப்பை மற்றும் குண்டிக்காயின் இறுக்கக்குளோமெருலாவின் திரளை) நீரிழிவு நோயின் குறிப்பிட்ட விளைவு

களாகுச் நீரிழிவு நோயில் பெரிய இரத்தக் குழாய்களின் சிக்கல்களாகப் பெருந்தமனியும் (aorta), பெரிய தசைப் பிடிப்பான தமனிகளான குறிப்பாக இதய, மூளை, தமனிகளும், கீழ் அவயவத்தில் காணப்படும் தமனிகளும் கொழுப்புப் படிவிறுக் கத்தால் பாதிக்கப்படுகின்றன. நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் தோன்றும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திலும், இயல்பான மனிதர் களிடம் தோன்றும் இந்நிலையிலும், பகிர்வு மற்றும் வெளித் தோற்றம் போன்றவற்றில் மாறுதல் தெரியவில்லை.[5] இந்நிலை தந்துகிகளில் நோயுடன் தொடர்புடையதாகத் தோன்றவில்லை நீரிழிவு நோயில் பெரிய இரத்தக் குழாய்களின் சிக்கல்கள் கீழே விவரிக்கப்படும்.

கொழுப்புப் படிவிறுக்க நைவுப் புண்ணின் முக்கிய இருக்கை கொழுப்பாக உள்ளது. ஆகவே, கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்த நாளநோய்களில், இரத்தக் கொழுப்புகளின் வளர்சிதை மாற்ற இயல்பற்ற நிலை பற்றிய ஆய்வுக்கு முக்கியத்துவம் அளிக்கப் படுகிறது. இதனால் இந்நிலை தோற்றுவதற்குரிய காரணிகளை அறிந்துகொள்ள வாய்ப்புள்ளது. இரத்தக் கொழுப்புகள் நீரிழிவில் இயல்பற்றதாக உள்ளது. இதுவும் பின்பு விவரிக்கப்படும்.

### கொழுப்புப் படிவிறுக்கமும், நீரிழிவும்

கடந்த 50 ஆண்டுகளில், இறந்தபிறகு நடத்தப்பட்ட ஆய்வு களிலும்[6–12] மற்றும் பண்டுவ ஆய்வுகளிலும்[13–23] நீரிழிவு நோயில் கொழுப்புப்படிவிறுக்க நிலையின் நிகழ்வு (Frequency) நன்கு ஆராயப்பட்டது. நீரிழிவு நோய் இல்லாதவர்களைவிட நீரிழிவு நோயாளிகளில் இரத்த ஓட்டக்குறைவு கொண்ட இதய நோய் அதிகமாகக்காணப்படுகிறது. இயல்பான மனிதர்களுள் இளம் பெண்களில் இது அரிதாகும்.[22] குறிப்பாக எல்லா வயதிலும் நீரிழிவுப்பெண்களிலும் ஆண்களிலும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கநிலை இயல்பான மனிதர்களுடன் ஒப்பிடும் போது அதிகமாகத் தென்படுகிறது. சில ஆய்வுகள் நீரிழிவு இல்லாத இயல்பான மனிதர்களைவிட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் சிறு

வயதிலேயே இரத்தக்குழாய் நோய்கள் அதிரித்துக் காணப்படுகிறதென்று தெரிவிக்கின்றன. ஆனால், இது உறுதி செய்யப்படவில்லை.[23] இயல்பான சர்க்கரை ஏற்கும் திறன்பெற்ற மனிதர்களுடன் ஒப்பிடும்போது நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் மற்றும் சர்க்கரை ஏற்கும் திறன் மாறுபட்ட நோயாளிகளிடமும் இரத்த ஓட்டக் குறைவுடன் கூடிய இதய நோயினால் ஏற்படும் மரணம் அதிகமாக உள்ளது.[24,25]

நீரிழிவு நோயில்லாதவர்களைவிட நீரிழிவு நோயாளிகளில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் மிகுந்து காணப்படுகிறதென்ற கொள்கை நன்கு திட்டமிடப்பட்டு நடத்தப்பட்ட இரு ஆய்வுகளால் மறுக்கப்பட்டுள்ளது, ஆக்ஸ்போர்டில் தமனி நோய்களினால் இறந்தவர்களிடம் நடத்தப்பட்ட ஆய்வில்[26] கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் பெற்ற இதயப் பெருந்தமனியின் (aorta) பரப்பு, இறந்தவர்களில் அளவிடப்பட்டது. இந்த ஆய்வில் நீரிழிவு நோயாளிகளின் எண்ணிக்கை குறைவாகயிருந்தது. ஆனால், நீரிழிவு இல்லாதவர்களிடம் ஒப்பிடப் போதுமான அளவு பெண் நீரிழிவு நோயாளிகள் ஆராயப்பட்டார்கள். மாரடைப்பு (இதயத் தசையில் இரத்த ஓட்டத் துண்டிப்பும், செல்களின் சிதைவுடன் கூடிய உள்துளை அடைப்பு) பெண் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் மிக அதிகமாக காணப்பட்டது. மாரடைப்பு நிகழ்வு உண்டு அல்லது இல்லை என்ற அளவில் இக்குழுக்களை ஒப்பிட்டபோது நீரிழிவு நோயாளிகள் நீரிழிவற்றவர்களைப் போன்று இதயப் பெருந்தமனியில் அதே அளவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் பெற்றிருதனர். ஆகவே, நீரிழிவு நோயாளிகள் தமனிச் சுவர் நோயைவிட இரத்தக்கட்டியினால் ஏற்படும் (thrombotic arterialocclusion) உள்துளை தமனி அடைப்பினால் பாதிக்கப்படுகிறார்களென்பதனை இந்த ஆய்வு தெரிவிக்கிறது. பண்டுவ ஆய்வில் இலண்டனில் அரசர் கல்லூரி மருத்துவமனை நீரிழிவுப் பிரிவிற்கு வருகை தந்த நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்த நாளம் சார்ந்த பண்புகளை மிகக் கவனமாக அளவிட்டபோது இளம் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இதய நோய் அதிக அளவில் தெரியவில்லை.[23] ஆனால், எல்லா வயதிலும் ஆண் மற்றும் பெண் நீரிழிவு

நோயாளிகளிடம் ஒத்த அளவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் நிகழ்வு தென்படுவதாக உறுதி செய்யப்பட்டது.

இரத்த ஓட்டக்குறைவு கொண்ட இரத்தக்குழாய் உள்ள வெளிப்படையான நீரிழிவற்ற நபர்களிடம் கார்போஹைடிரேட் வளர்சிதை மாற்றத்தில் கவனம் செலுத்தப்பட்டது. கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்தக்குழாய் நோயுடையவர்களில் 590 நபர்களுக்கு வாய்வழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனையிட்டத்தில் 61% நபர்கள் இயல்பற்ற ஏற்புத்திறனும், 557 நபர்களுக்கு இரத்த வழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனையிட்டதில் 55% நபர்கள் இயல்பற்ற ஏற்புத்திறனும் பெற்றிருந்தனர்.[27]

இரத்த ஓட்டக்குறைவு கொண்ட இதய நோயில் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் இயல்பற்ற நிலை தீவிர நோயின் உளைச்சலினால் ஏற்படும் குறிப்பிட்ட தன்மையில்லாத வினை என நாம் விவாதிக்கலாம். ஆனால், குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனையை ஒரு தீவிர நோய் நிகழ்விற்குப் பிறகு பல வாரங்கள்[28] மற்றும் பல மாதங்கள்[24] தொடர்ந்து திரும்பச் செய்தபோது தீவிர நோய்க்குப் பிறகு பெறப்பட்ட முடிவே தொடர்ந்து பெறப்பட்டது. இதயத்தில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை உயிருடனிருக்கும்போது அளவிட தற்போது இதயத் தமனி வரைபடக் கருவி (Coronary arteriography) உதவி புரிகிறது. இம்முறை கொண்டு இதயத் தசையில் இரத்த ஓட்டக்குறைவு ஏற்படுவதற்கு முன்பே தமனி நோய்களைக் கணிக்கமுடியும்.

இரு ஆய்வுகள் ஒவ்வொன்றிலும்[29,30] மாரடைப்பு நிகழாதிருந்து இதய இரத்தக் குழாயில் கொழுப்புப் படிவிறுக்ககட்டி உடைய நோயாளிகளில் 66% நபர்கள் இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன் பெற்றிருந்தார்கள் ஆனால் இயல்பான தமனிகளை உடையவர்களில் 18-25% நபர்கள் மட்டுமே இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன் கொண்டவர்களாகவிருந்தனர். இத்தகைய கணிப்புகள், மாரடைப்புக்குப் பிறகு ஏற்படும் இயல்பற்ற குளுகோசு ஏற்புத்திறன், தீவிர இரத்த ஓட்டக்குறைவு நிகழ்வின் உளைச்சலுடன் தொடர்புடையதல்ல என்பதனை தெரிவிக்கின்றன.

இறந்தவர்களைப் பரிசோதித்து, இரு நோய்க்கூறுகள் ஒருவரிடம் இருக்கும் வாய்ப்பினை ஆராய்வதில் சில சிக்கல்கள் உள்ளன. ஏனெனில், ஒரே நபரில் இரு நோய்கள் கூடியிருக்கும் நிலை நோயாளியை மருத்துவமனையில் சேர்க்க உதவும் அல்லது அவர் இறக்கும் வாய்ப்பினை அதிகரிக்கும்.[31] இது போன்று பண்டுவ முறை மூலம் (Clinical studies) நீரிழிவுக்கும் மற்றும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கும் உரிய தொடர்பை ஆராய்வதும் கடினமாகும்.[32] கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை இந் நோயின் சிக்கல்கள் வெளிப்படாத நிலையில் பகுத்துணர்வது கடினமாகும். மேலும், இந்நோய் மனிதர்கள் அனைவரிலும் இருப்பதால், இந்நோயில்லாத இயல்பான மனிதர்களுடன் குழு ஒப்பீடு மிகவும் கடினமாகும் நீரிழிவும் வன்மையான கொழுப்புப் படிவிறுக்கமும் ஒன்றாக நிகழும்போது, மருத்துவரின் கவனத் திற்குக் கொண்டுவரப்படும். இச்சூழலில் ஏனைய நிலைகளை அறிந்திடவும் வாய்ப்புள்ளது. ஆகவே, தேர்வு செய்யப்படாத பெரிய மக்கள் தொகையில் செய்யப்படும் ஆய்வுகள், முக்கியம் வாய்ந்தனவாகவும் மகிழ்விப்பனவாகவும் அமைந்துள்ளன.

பார்மிங்ஹாம் ஆய்வில்[33], இதய இரத்தக்குழாய் நோய்களி லிருந்து உண்டாகும் நோய்த்தீவிரமும் மரணமும் நீரிழிவில் நீரிழிவற்ற நிலையைவிட அதிகரிக்கிறதென்றும், ஆராயப்பட்ட எல்லாவகை நீரிழிவு துணைக்குழுக்களிலும் இந்நிலை காணப் படுகிறதென்றும் தெரியவருகிறது. இதய இரத்தக்குழாய் களுடன் தொடர்புடைய நிலைகளான இரத்த அழுத்தம், மிகுஎடை, கொலஸ்டிரால் செறிந்த நிலை போன்றவை நீரிழிவு நோயிலும் காணப்பட்டாலும், இது நீரிழிவில் இதய இரத்தக் குழாய் நோய் அதிகரித்துக் காணப்படுவதை முழுவதும் விளக்கமுடியாது. மிச்சிகனின் டெகம்சேயில் நடத்தபட்ட நிகழ்வு பற்றியகள ஆய்வில், குளுகோசு உட்கொண்ட ஒரு மணி நேரத் திற்குப் பிறகு அதிகரித்துள்ள சர்க்கரை அளவு கொண்ட நபர் களின்விகிதம் இதய இரத்த நாள நோய் உள்ளவர்களிடம், இந்நோயில்லாதவர்களைவிட, அதிகரித்து இருந்தது[34] (அட்டவணை 3)

அட்டவணை 3

மிக்சிகனின் டெகம்சேயில் வாழும் இரத்த நாள நோயுடைய மனிதர்களில் இரத்தக் குளுகோசுச் செறிவு நிலை பரவி யுள்ளமை[34]

| | ஆண் o/e | பெண் o/e |
|---|---|---|
| இதய இரத்தநாளநோய் | 1.67 | 1.82 |
| வெளிச்சுற்று இரத்தநாளம் மற்றும் சிறுமூளை இரத்தநாள நோய் | 1.49 | 1.9 |
| டி அலை மாறுதல்கள் | 1.77 | 1.92 |

அட்டவணை 4

மிக்சிகனின் டெகம்சேயில் வாழும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் இரத்தநாளநோய்

| வயது | ஆண்o/e | பெண்o/e |
|---|---|---|
| 20-39 | 0 | 0 |
| 40-59 | 3.33 | 2.73 |
| 60 | 1 57 | 1.73 |
| மொத்தம் | 1.90 | 1.84 |

அதாவது கள ஆய்வில் அடையாளம் கண்டு கொள்ளப் பட்ட நீரிழிவு நோய்களில், இரத்த நாள நோய் நிகழ்வு அதே வயது மற்றும் பால் அடிப்படையில், நீரிழிவற்றவர்களைவிட அதி கரித்திருந்தது (அட்டவணை 4) இதிலிருந்து இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரித்த நிலை, கொழுப்புப் படிவிறுக்க நோய்க்கு முக்கியச் சுயேச்சையான அபாய துணைக்கூறாகுமெனத் தெரியவருகிறது. குறைந்தபட்சம் இந்நோயில் இரத்த அழுத்தம் கொலஸ்டிரால் மிகுதி, மிகு எடை முதலியவற்றைப் போல் இரத்த அதி சர்க்கரைநிலை முக்கியத்துவம் வாய்ந்ததாகும். இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த டெகம்சே வாழ் மக்களில் இரத்த ஓட்டக் குறைவு கொண்ட இதய நோய் நிகழ்வு பற்றிய ஆரம்ப ஆய்வு

முடிவுகள், கொழுப்புப் படிவிறுக்கநோய் பரவியுள்ளமை பற்றிய ஆய்வு முடிவுகளை உறுதி செய்கின்றன[35], பெட்போர்டில் 50 கிராம் குளுகோசு வாய்வழியாக வழங்கப்பட்ட இரண்டு மணி நேரத்திற்குப் பிறகு, சோதித்துப் பெறப்பட்ட இரத்தச் சர்க்கரை அளவின் அடிப்படையில் நீரிழிவு அல்லது எல்லைக் கோடு அல்லது இயல்பு என்று பிரித்து அறியப்பட்டது. இரத்த ஓட்டக்குறைவு கொண்ட இதய நோயின் குறிகுணங்கள் மற்றும் இதய மின்னலை மாற்றங்கள் முதலியவற்றின் அடிப்படையில் கணிக்கப்பட்டு வயதுக்குத் தக்கவாறு மாற்றம் செய்யப்பட்டுப் பெறப்பட்ட பரவியுள்ள நிலைக் கட்டுப்பாட்டுக் குழுவில் குறைவாகவிருந்தது. எல்லைக்கோட்டில் சுமாராக இருந்தது. நீரிழிவு நோயாளிக்குழுவில் மிக அதிகமாயிருந்தது. இதனைத் தொடர்ந்து இந்த நோயாளிகளைப் பயன்படுத்திச் செய்யப் பட்ட ஆய்வுகள், இதய நோயின் நிகழ்வு ஆரம்ப இரத்தக் குளுகோசு அளவுடன் தொடர்புடையனவாக இருந்தனவென்று தெரிவிக்கின்றன.[36] தொழிற்சாலைப் பணியாளர்களில் அண்மை யில் செய்யப்பட்ட கள ஆய்வு. ஈடுசோடு செய்யப்பட்ட கட்டுப் பாட்டுக் குழுவைவிட, நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இதய நோயி னால் ஏற்படும் மரண விகிதம் அதிகமாயிருந்ததெனத் தெரிவிக் கிறது.[37] சியாட்டில் நகரில் வாழும் மொத்த மக்களில் மாரடைப்பு நிகழ்ந்து 3 மாதத்திற்குப் பிறகும் வாழும் நபர்களில், நீரிழிவு பரவியுள்ளமை அதிகரித்திருந்தது.[38] பெரிய மக்கள் தொகை யில் கொள்ளை நோய் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் பற்றிய பன்னாட்டு ஆய்வுத் திட்ட முடிவுகளினால் ஆதரிக்கப்படுகின் றது[39]. இத்திட்டத்தில் பல நாடுகளிலிருந்து பெறப்பட்ட தமனி கள், தரமானமுறைகள் கொண்டு ஆய்வு செய்யப்பட்டன நீரிழி வற்றவர்களைவிட, நீரிழிவு நோயாளிகள் இதயத்தமனிகளிலும் வயிற்றுப் பெருந்தமனிகளிலும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை, பால், வயது, இனம், பூகோள இருப்பிடம் முதலியவற்றில் வேறு பாடின்றி, பெற்றிருந்தார்கள்.

சர்க்கரை மிகுநிலை மற்றும் நீரிழிவு இவற்றைக் கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்தநாளநோயுடன் தொடர்புபடுத்திய தகவல்கள்

நிறைய கிடைத்துள்ளன. இத்தகவல்களை விளக்குவதில் தொல்லையிருப்பினும், சில தகவல்கள் முரண்பாடாக இருப்பினும், அண்மையில் நடத்தப்பட்ட கொள்ளை நோய் ஆய்வுகள், நீரிழிவு நோயாளிகள் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தாக்குதலுக்கு அதிக வாய்ப்புப் பெற்றுள்ளார்கள் என்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. பெண் நீரிழிவு நோயாளிகளை நீரிழிவற்றவர்களுடன் ஒப்புநோக்கும்போது, பெண் நீரிழிவு நோயாளிகள் இந்நோயின் தாக்குதலுக்கு உட்பட அதிக அபாயத்தைப் பெற்றுள்ளார்கள். நீரிழிவில், கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வு எல்லா வயதிலும் ஆண், பெண் இருவரிடமும் ஒத்த நிலையில் உள்ளது. சர்க்கரை மிகுந்த நிலையும், கொழுப்புப் படிவிறுக்கமும் ஒன்றாகத் தோன்றும்போது இருவித நோய்களுக்கும் பொதுவான இயல்பற்ற நிலைகளையும், இரத்தநாள நோய்களுக்குக் காரணமான கூறுகளையும் அறிந்துகொள்வது எளிதாகும். தற்போது நீரிழிவு நோயின் பண்புகளுக்கும் மற்றும் கொழுப்புப் படிவிறுக்க அபாயக் கூறுகளுக்கும் கவனம் செலுத்தப்படும். தேசிய இதய நுரை யீரல் கழகத்தின்[9], தமனி இறுக்கப் பணிப்படை, நீரிழிவு உட்பட 8 அபாயக் கூறுகளை அடையாளம் காட்டியுள்ளார்கள். இவற்றில், நீரிழிவுக்கும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கு முள்ள உறவுக்கும் புகைபிடித்தல், உடற்பயிற்சியற்ற நிலை, மரபு வழி அல்லது சமூக மனவியல் உளைச்சல் இவற்றின் பங்கு தெரிவிக்கப்படவில்லை. நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றத்தின் இயல்பற்ற தன்மை, இரத்த அழுத்தம், மிகு எடை ஆகியவை ஆராயப்பட்டுள்ளன. இவையும் நீரிழிவு நோயுடன் தொடர்புடைய பண்புகளும் இனி விவரிக்கப்படும்

**நீரிழிவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை மாற்றம் செய்யும் காரணக் கூறுகள்:**

**அ) காலம், கடுமை மற்றும் நீரிழிவுப் பண்டுவம்:**

மருத்துவரால் நீரிழிவு கண்டுபிடிக்கப்பட்டு, ஏதாவது ஒரு பண்டுவம் செய்யப்படுகிறது. ஆகவே, இந்நோயில் குழப்பங்கள் தீவிரமடைவதில் நோயின் பங்கினை அல்லது மருத்துவத்தின்

பங்கினைப் பிரித்துக் காண்பது கடினமாகும். பல நோயாளி களிடம், நீரிழிவு தோன்றிய தேதியைக் கணிப்பது கடினமாகும். ஏனெனில் இந்நோய் பிறப்பிலிருந்து காணப்பட்டாலும், குளு கோசு இயல்பற்ற நிலை, குழப்பமிக்க நோயின் பிந்திய உரு வெளிப்பாடாகும். மேலும் நோயாளிகள் மற்ற நோய்களுக்கு மருத்துவரை அணுகும்போது நீரிழிவு கண்டுபிடிக்கப்படுகிறது. கணிக்கப்படாத நீரிழிவு அல்லது சர்க்கரை ஏற்புத்திறன் இயல் பற்ற நிலை, இரத்த நாள நோயுடன் கூட்டாக அமைந்துள்ள நிகழ்வு மிக அதிகமாகயிருப்பதால், பல நீரிழிவு நோய் பண்டு வத்துடன் தொடர்பு கொண்டதில்லை.

கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் மிக மெதுவாக முன்னேறு வதாகவும், வயது நீடிக்கும் போது இதன் அறிகுறிகள் வெளிப் படையாகத் தோன்றுவதாகவும் கூறப்படுகிறது. ஆகவே நீரிழிவு நோயின் காலத்திற்கும், கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வுக்கும் இடையே உள்ள தொடர்பை எதிர்பார்க்கலாம். இத்தகைய உறவு, சில ஆய்வாளர்களால் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[9), 18, 40, 41] ஆனால் எல்லா ஆய்வாளர்களும் இதனைக் காணவில்லை.[11, 23, 42–44] வயது முதிர்ச்சியடைந்தவர்களிடம் நீரிழிவும், கொழுப்புப் படிவிறுக்கமும் அதிகமாக நிகழ்வதால் பிந்தைய நிலைக்கு நீரிழிவு நோயின் காலத்தைவிட வயது முக்கியமானதாகும்[11]

சர்க்கரை மிகு நிலையைக் கொண்டு அல்லது பண்டுவத்தின் தேவையின் அளவினைப் பொறுத்துக் கணிக்கப்படும் நீரிழிவின் கடுமைக்கும், பெரிய இரத்தக் குழாய்க் கோளாறுகளுக்கும் இடையே தொடர்பில்லை.[9, 11, 12, 42] இதுபோன்று, நீரிழி விற்கு மருத்துவம் செய்வதால் உண்டாகும் நீரிழிவுக் கட்டுப் பாடு அளவிற்கும், கொழுப்புப் படிவிறுக்க இதய நோய்க்கும் தொடர்பில்லை.[11] மேலும், பல்கலைக்கழகக் குழு நீரிழிவுத் திட்டத்தில் நடத்தப்பட்ட பெரிய அளவு எதிர்கால வாய்ப்புகள் எதிர்நோக்கிய நீரிழிவு மருத்துவம் பற்றிய ஆய்வுகள், நீரிழிவு நோயில் நிகழும் மிகுத்த சர்க்கரையினை எந்த வழிகொண்டு குறைத்தாலும் நீரிழிவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்த நாளக் குழப்பங்களின் தோற்றத்தைத் தடைசெய்ய முடியாதெனத்

தெரிவிக்கின்றன.[45] இரு நீரிழிவு நோயாளிகளின் குழுக்களில், இன்சுலின் அல்லது போலி (Placebo) பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளைவிட, டொல்புடமைடு அல்லது பென்பார்மின் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளின் இதய இரத்த நாள நோய்களிலிருந்து அதிக அளவு இறப்பு இருந்தது. இந்த ஆய்வின் பல பகுதிகள் குறை கூறப்பட்டுள்ளன.[46] நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு டொல்புடமைட் வழங்கியும், நீரிழிவற்றவர்களுக்குப் பென்பார்மின் வழங்கியும் சிறு குழுக்களில் நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகள் இம்மருந்துகளின் தீய விளைவுகளை உறுதிசெய்யவில்லை.[47-49] இருப்பினும், பல்கலைக்கழக ஆய்வு முடிவுகள் இரத்தச் சர்க்கரை குறைப்பு நீரிழிவின் இதய இரத்த நாளக் குழப்பங்களைத் தடை செய்வதில்லையென்பதைத் தெளிவாக விளக்குகின்றன. இக் கணிப்புகளுக்கு வழங்கப்பட்ட பலவகையான விளக்கங்களில், இசைவான விளக்கமாவது, நீரிழிவின் இரத்த நாளக் குழப்பங்கள் தற்போதுள்ள மருத்துவத்திற்குக் கட்டுப்படாத நீரிழிவு நோயின் ஒரு பகுதிக்குத் தொடர்புடையதாக இருக்கலாம் அல்லது மருத்துவம் ஆரம்பிப்பதற்கு முன்பே இரத்தநாள நோய் மீளப்பெறாத நிலையை அடைந்திருக்கலாம் என்பதே.

நீரிழிவில் இரத்தநாள நோயானது, நீரிழிவின் கடும் நோய்க்காலம் முதலியவற்றுடன் உறவற்றதாகயிருப்பதாலும், இது தற்போதைய நீரிழிவு மருத்துவத்திற்கும் கட்டுப்படாமையாலும், சர்க்கரை மிகுநிலை, கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் தோற்றுவிப்பதில் முக்கியப் பங்கு வகிக்கலாமென்பதைச் சொல்வதற்கில்லை.

## ஆ) இயல்பற்ற கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றம்

நீரிழிவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் கொழுப்பு மிகு நிலைக்கும் உள்ள தொடர்பு இங்குச் சுருக்கமாக விவரிக்கப்படும்.

டிரைகிளிசரைடு அதிகரிப்பும், கொலஸ்டிரால் அதிகரிப்பும் மொத்த மக்கள் தொகையில் காணப்படும் கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்தநாள நோய்க்குத் தனித் தனியாகத் தொடர்புடைஎன.[50] தமனி நோயுடன் கூடிய நீரிழிவில் கொலஸ்டிரால் மிகுந்த

நிலையைவிட டிரைகிளிசரைடின் இயல்பற்ற நிலை ஒப்பு நோக்கின் சாதாரணமாகக் காணப்படுவதாகும்.[11, 43, 44, 51] இருப்பினும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தைக் கண்டு கொள்ள முடியாத நிலை பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகள் கொழுப்புப் படிவிறுக்க மற்ற நீரிழிவற்றவர்களினின்றும் பிரித்துக் காணமுடியாதபடி சம அளவில் டிரைகிளிசரைடு மற்றும் கொலஸ்டிரால் பெற்றிருந்தார்கள்[52] (அட்டவணை –5).

**அட்டவணை: 5:–** கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தொடர்புடைய நீரிழிவு நோயாளிகளின் (வயது 30–59 வருடங்கள்) கொழுப்பு அளவுகள்.

| | கட்டுப் பாட்டு மனிதர் கள் | கொழுப்புப்படி விறுக்கமில்லாத நீரிழிவு நோயாளிகள் | கொழுப்புப்படி விறுக்கமுடைய நீரிழிவு நோயாளிகள் |
|---|---|---|---|
| டிரைகிளிசரைடு >150 மி.கி./ 100மி.லி. | 19% | 15% | 50% |
| சராசரி டிரை கிளிசரைடு* மி.கி/100 மி.லி. | 106* | 103* | 165* |
| கொலஸ்டிரால் > 250மி.கி/100 மி.லி. | 10% | 8% | 23% |
| சராசரி கொலஸ்டி ரால்** மி.கி/ 100மி.லி. | 202** | 205** | 229** |

டிரைகிளிசரைடின் அளவு உடல் எடையுடன் தொடர்புடையதாகயிருப்பினும், மிகுஎடை மட்டுமே டிரைகிளிசரைடின் அளவினை நிருணயிக்கும் காரணக் கூறில்லையென்றும் நீரிழிவின் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தில், மிகு எடையும் டிரைகிளிசரைடு

அளவும் தனித்தனியாகத் தொடர்புடையதென்றும் முடிவெடுக்கப்பட்டது. பர்மிங்ஹாம் ஆய்வில்[52], நீரிழிவு நோயாளிகளின் கொலஸ்டிரால் அளவு மிகவும் உயரவில்லை. ஆனால் நீரிழிவுப் பெண்களில், ஒட்டுமொத்தக் குழுவின் அளவினைவிடக் கொலஸ்டிரால் சற்று அதிகரித்திருந்தது. நீரிழிவுநோயாளிகளிடம் அதிகரித்த இதய இரத்தநாள நோய் நிகழ்வு, கொலஸ்டிரால் அளவுகளின் மாற்றங்களைக் கொண்டு விளக்கப்படமுடியவில்லை டெகம்சேயில்[53], ஆரம்பத்தில் இதய இரத்தநாள நோயும் மற்றும் சர்க்கரை மிகுந்த நிலையும் பெற்ற நோயாளிகளிடம், இவற்றில் ஏதாவது ஒரு நோய் பெற்ற அல்லது ஒரு நோயும் பெறாத நபர்களிடம் இருப்பதைவிட, டிரைகிளிசரைடு அளவு அதிகரித்திருந்தது. சீரம் கொலஸ்டிராலும் மற்றும் இரத்த அழுத்தமும் எல்லாக் குழுக்களிலும் ஒரே மாதிரியிருந்தன. நீரிழிவுடன் கூடிய இரத்தநாள நோயில், கொழுப்பு மிகுதி பற்றி முன்னறிவிக்கும் எதிர்கால வாய்ப்புகளை எதிர்நோக்கும் ஆய்வுகள் (Prospective Studies) இல்லை. இருப்பினும் சிறிய எண்ணிக்கையுள்ள நீரிழிவாளர்களை 5 ஆண்டுக்காலம் ஆராய்ந்ததில், சீர கொலஸ்டிரால் மிகுதி கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை முன் உணர்த்தும் கூறாக உள்ளது.[54]

இவ்வாறு இரத்தநாள நோய்களில் நீரிழிவற்றவர்களிடம் இருப்பதுபோல் சீர லிபிடுகள் இயல்பற்றதாக உள்ளன. ஆனால் டிரைகிளிசரைடு மாறுபாடு அல்லது கொலஸ்டிரால் சீரமைப்பு இயல்பற்ற தன்மை, நீரிழிவு நோயில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் அதிகரித்து நிகழ்வதைப் போதுமான அளவு விளக்க முடியாது.

### இ) மிகு எடை

பொதுவாக இயல்பான உடல் எடை கொண்டவர்களை விட, அளவுக்கு மீறிய எடை கொண்டவர்களிடம், நோயும், மரணமும் அதிகரித்துக் காணப்படுகின்றன.[55] மேலும், இதய நோய்கள் பற்றிய பெரிய கொள்ளை நோய் ஆய்வில், இதய நோய்க்கும் ஒட்டுமொத்த மிகு எடை தவிர மிகுஎடை மற்றும் எடை குறைந்தநிலைக்கும் நேரிடையான தொடர்பினைக் காண

முடியவில்லை.[56] நரம்பு மீறிய எடையானது பல இயல்பற்ற நிலைகளைக்கொண்ட கோளாறாகும். இதில், மிகுந்த சீர டிரை கிளிசரைடு[57], மிகுந்த சீர கொலஸ்டிரால்[58] மற்றும் இரத்த அழுத்தம்[59] ஆகியவை காணப்படுகின்றன. இந்நிலைகள் இரத்த நாளநோய்களுடன் தொடர்புடையவையாக உள்ளன. வரம்பு மீறிய எடைக்கும், கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்குமுள்ள தொடர்பும் பலதரப்பட்டதாகவும் முற்றிலும் புரிந்துகொள்ளப்படாததாகவும் உள்ளது.

மொத்த மக்கள் தொகையில், மிகு எடை கொண்டவரில் நீரிழிவு சாதாரணமாகக் காணப்படுகிறது[60] நீரிழிவு நோயாளிகளில், எடை அதிகரிக்காதவர்களைவிட, எடை அதிகரித்தவர்களிடம் இரத்தநாள நோய் காணப்பட்டது.[44] நீரிழிவு நோயாளிகளின் எடை அதிகரித்து மீண்டும் எடை இழந்தவர்களிடம், இரத்தநாளநோய் நிகழ்வு குறைந்திருந்தது. மேலும், இந்நிகழ்வு, எடை சிறிது குறைந்தவர்களைவிட எடை பெரிதும் குறைந்தவர்களிடம் மிகவும் வறிதாயிருந்தது.[44] ஆனால் 383 நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் நடத்தப்பட்ட மற்றொரு ஆய்வில், கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கும் மிகு எடைக்கும் உறவு உறுதிசெய்யப்படவில்லை.[9] இருப்பினும் சான்டெனும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களும்[62], நீரிழிவு சிக்கல்கள் இல்லாதவர்களைவிட, மிகு எடை கொண்ட நீரிழிவு நோயாளிகள் தமனி நோயுடையவர்களாக இருந்தார்களென்று தெரிவித்துள்ளார்கள்.

மிகு எடையானது, இரத்த டிரைகிளிசரைடு அளவுக்கு நீரிழிவு நோயாளிகளிடம்[58] மற்றும் நீரிழிவற்றவர்களிடமும்[57] நெருங்கிய தொடர்புடையதாக உள்ளது. ஆனால் டிரைகிளிசரைடு அளவுகள், மிகு எடை நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் நிகழும் கொழுப்புப் படி விறுக்கத்திற்குத் தனித்தனியாகத் தொடர்புடையதாகத் தெரிகிறது. மிகு எடைக்கும், டிரைகிளிசரைடு அளவுக்குமுள்ள தொடர்பு, மிகு எடையினால் தூண்டப்பட்ட இன்சுலின் செறிவினால் விளையலாம்.[57] உடல் எடைக்கும் கொலஸ்டிரால் அளவிற்கும் உறவு உள்ளது.[58] மிகு எடைக்கும்

மொத்த உடல் கொலஸ்டிரால் உற்பத்திக்கும் தொடர்பு உள்ளது.[61,62] இரத்த அழுத்தம் உடல் எடையுடன் தொடர் புடையது.[59,63] உடல் எடை குறைவதால் இரத்த அழுத்தம் குறைகிறது.

நீரிழிவின் இரத்த நாளச் சிக்கல்களில் மிகு எடையின் பங்கு தெளிவாக இல்லை. இவ்வுறவு மறைமுகமானதாக இருக்கலாம். எடைக்குறைப்பு குளுகோசு ஏற்புத்திறனில் முன்னேற்றத் தையும், சீர டிரைகிளிசரைடு மற்றும் இரத்த அழுத்தம் இவற்றைக் குறைத்து நன்மை விளைவிக்கிறது. எடைக்குறைப்பு கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தைக் குறைக்கிறதா அல்லது இயல்பான நிலையினை விளைவிக்கிறதா என்பது அறியப்படவில்லை.

ஈ) இரத்த அழுத்தம்

இதய இரத்த நாள நோய்களால் ஏற்படும் மரணத்திற்கு இரத்த அழுத்தம் ஓர் அபாயகரமான காரணக் கூறாகும்.[3] அதிகரிக்கும் இரத்த அழுத்தத்துடன் அபாயக் கூறானது படிப் படியாக அதிகரிக்கின்றது. இவ்வபாயம், இரத்த அழுத்த மருந்து களினால் குறைக்கப்படும் போது குறைகிறது.[64,65] இருப்பினும், இரத்த அழுத்தத்துடன் மிகவும் தொடர்புடைய நோய் களாக, சிறுமூளை இரத்த நாள நோய்களும், மாரடைப்பும் உள்ளன.[66] இரத்த அழுத்தத்திற்கும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் திற்கும் உள்ள தொடர்பு குறைந்த அளவில் வெளிப்படையாக உள்ளது.

தமனி அழுத்தமானது, நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், நீரிழிவற்ற வர்களைவிட அதிகமாக நிகழ்கிறதென்ற பரவலான மருத்துவக் கருத்து உள்ளது. நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் (குண்டிக்காய் நோய் கொண்ட ஒரு சில நோயாளிகள் நீங்கலாக) நீரிழிவினையும் இரத்த அழுத்தத்தையும் இணைத்திடும் தகவல்கள் முரண்பாடாக உள்ளன. இறந்தவர்களை சோதனை செய்து கிடைத்த தகவல்கள், இரத்த அழுத்தத்தை ஊடிதழ் (Valvular) இதயப் பெருக்கம் கொண்டு அளவிடுகையில் இது நீரிழிவற்றவர்களை விட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இருமடங்கு நிகழ்கிறதென்று

தெரிவித்துள்ளன.[67] மருத்துவமனையில் சேர்க்கப்படாதவர் களிடம் நடத்தப்பட்ட கள ஆய்வில் வயது, பால், சமூக வகுப்பு முதலியவற்றை ஈடுசோடு செய்யப்பட்ட நீரிழிவற்றவர்களைவிட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்த அழுத்தம் 54% அதிகமாக நடப்பிலிருந்தது. இந்த ஆய்வு மூலம் நீரிழிவில் அதிகமாக நிகழ வாய்ப்புள்ள இதய இரத்த நாள நோயினை அதிகம் பரவியுள்ள இரத்த அழுத்த நிலையினைக் கொண்டு விளக்கலாம். மிச்சிகனி லுள்ள டெகம்சேயில் நடத்தப்பட்ட விரிவான மக்கள் தொகை கொண்ட ஆய்வில்[34], நீரிழிவுப் பெண்களிடம், எதிர்பார்த்ததை விட இரத்த மிக அதிக அளவிலும் மற்றும் நீரிழிவு ஆண்களிடம் இந்நிகழ்வு குறைந்தும் காணப்பட்டது. (அட்டவணை. 6)

### அட்டவணை—6

**நீரிழிவு நோயாளிகளில் டெகம்சேயில்[34] இரத்த அழுத்த நிகழ்வு**

| வயது | ஆண் | | பெண் | |
|---|---|---|---|---|
| | சுருக்க அழுத்தம் o/e | விரிவு அழுத்தம் o/e | சுருக்க அழுத்தம் o/e | விரிவு அழுத்தம் o/e |
| 32—09 | 1.67 | 1.67 | 2.00 | 3.33 |
| 40—ʿ9 | 1 85 | 0.74 | 2.35 | 2.50 |
| 60 | 0.94 | 1.18 | 1.45 | 1.19 |
| மொத்தம் | 1.38 | 1.04 | 1 79 | 1.76 |

### அட்டவணை—7

**இரத்த அழுத்த நோயாளிகளில் டெகம்சேயில்[34] இரத்த அதிசர்க்கரை நிகழ்வு**

| | ஆண் o/e | பெண் o/e |
|---|---|---|
| சுருக்க இரத்த அழுத்தம் | 1.25 | 1.41 |
| விரிவு இரத்த அழுத்தம் | 1.20 | 1.32 |

இதுபோல் மொத்த மக்கள் தொகையினரைவிட இரத்தச் சர்க்கரை மிகுநிலை இரத்த அழுத்த நோயாளிகளிடம் அதிக ரித்துக் காணப்படுகிறது. (அட்டவணை-7) இதய இரத்த நாள நோய்களில், இரத்தச் சர்க்கரை மிகு நிலையின் அபாயம், இரத்த அழுத்தத் தொடர்பிலிருந்து தனிப்பட்டது. குறைந்தது இந்நிலை இரத்த அழுத்தத்தைப் போன்று முக்கியமானதாகும்.[68] இங்கிலாந்தின் பெட்போர்டு மக்கள்தொகை ஆய்விலிருந்து இது போன்ற முடிவுகளே பெறப்பட்டன.[69] இந்த ஆய்வில், தமனி நோய்களுக்கும். இரத்த அதி சர்க்கரை நிலைக்குமுள்ள தொடர்பின் ஒருபகுதி மாறுபட்ட வெவ்வேறு இரத்த அழுத்த அளவுகளைக் கொண்டு விளக்கப்பட்டது. பர்மிங்ஹாம் ஆய்வில்[38], மொத்த மக்கள் தொகையைவிட நீரிழிவு நோயாளி களில் இரத்த அழுத்தம் அதிகரித்துக் காணப்பட்டது. ஆனால் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இதய இரத்தநாள நோய்களின் அதிகரித்த நிகழ்வினை இதனால் முழுவதுமாக விளக்க முடிய வில்லை.

நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் நடத்தப்பட்ட எல்லா ஆய்வு களிலும், இரத்த அழுத்த நிகழ்வு அதிகரிப்பைக் கண்டு பிடிக்க முடியவில்லை.[70] 1100 நீரிழிவு நோயாளிகளை மிகக் கவனமாக ஆராய்ந்ததில்[71], பால், வயது அடிப்படையில் இணைக்கப் பட்ட கட்டுப்பாட்டுக் குழுவிற்கும் நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கும் இடையே, 70-79 வயதுடைய நீரிழிவு நோயாளிகளைத் தவிர, இரத்த அழுத்த நிகழ்வில் வேறுபாடு தெரியவில்லை. இந்த ஆய்வானது, முந்தைய மாறுபட்ட கணிப்புகள் வயதான நீரிழிவு நோயாளிகள் மிகுந்திருந்ததால் விளைந்திருக்கலாமெனக் குறிக்கிறது. மற்றொரு ஆய்வில், நீரிழிவு நோய் நீண்டகாலம் தொடரும்போது இரத்த அழுத்தம் அதிகரிப்பதாகக் காணப் பட்டுள்ளது.[72]

இவ்வாறாக மொத்த மக்கள் தொகையைவிட, நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்த அழுத்த நிகழ்வு சிறிது சாதாரணமாக இருப்பதாகத் தெரிகிறது. வயது, பால், மிகு எடை, குண்டிக் காய் நோய், நீரிழிவின் காலம் போன்றவை நீரிழிவு நோய்க்கும்

இரத்த அழுத்தத்திற்கும் உள்ள தொடர்பினை மாற்றமடையச் செய்திடலாம். இரத்த அழுத்தம் ஒன்றுசேர்ந்து தோன்றும் போது கொழுப்புப் படிவிறுக்க அபாயம் அதிகரித்தாலும், நீரிழிவில் அதிகரித்துள்ள இதய நோய்களுக்கு இரத்த அழுத்தமே முழுமையான காரணக் கூறென்று சொல்வதற்கில்லை.

**உ) உணவு:-**

20 ஆண்டு இடைவெளியில், நீரிழிவு நோயாளிகள் பராமரிப்பு பற்றித் தொடரப்பட்ட ஆய்வுகள், கொழுப்புப்படிவிறுக்கச் சிக்கல்கள், பிந்திய காலத்தில் உணவின் கார்போஹைட்ரேட் செறிந்திருந்ததால் அதிகரித்ததென்று தெரிவிக்கின்றன.[73] பிந்திய காலத்தில், சீர டிரைகிளிசரைடு அளவும் உயர்ந்திருந்தது. கொழுப்புப் படிவிறுக்கமானது, கார்போஹைடிரேட்டினால் தூண்டப்படும் சீர டிரைகிளிரைடு அளவு அதிகரிப்புக்கு உறவுடையதென்று குறிப்பிடப்பட்டுள்ளது. இருப்பினும், அண்மைக்கால ஆய்வுகள் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் டிரைகிளிசரைடு மிகுதிக்கும், கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கும் நெருங்கிய தொடர்பு இருப்பினும் உணவின் கார்போஹைடிரேட் செறிவிற்கும் இந்நோயாளிகளின் சீர டிரைகிளிசரைடு அளவுக்குமுள்ள தொடர்பினை வெளிப்படுத்தவில்லை.[52] உணவில் கார்போஹைடிரேட் அளவு அதிகரிக்கும் போது நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் நீரிழிவற்றவர்களிடமும் பட்டினி இரத்த டிரைகிளிசரைடு அளவு (இரவு பட்டினி அடிமட்ட நிலை), நிலையின்றி உயர்ந்தது.[74,77] ஆனால் கார்போஹைடிரேட் அதிகமாக உட்கொள்ளும் மனிதர்களிடம் 24 மணி நேரச் சீர டிரைகிளிசரைடு அளவு குறைந்து காணப்பட்டது.[78] மிதமான நீரிழிவுடையே நோயாளிகளின் உணவில் கார்போஹைடிரேட் அளவினை உயர்த்தும்போது குளூகோசு ஏற்புத்திறன் வலுப்பெற்றது.[79] மேலும் இது கடுமையான நீரிழிவுடைய நோயாளிகளின் பட்டினி நிலையில் இரத்தக் குளூகோசினைக் குறைத்தும் சிறுநீர் சர்க்கரை, இன்சுலின் தேவை போன்றவற்றை அதிகரிக்காமலும் இருந்தது.[80] சப்பானில் சராசரி உணவு மேற்கத்திய நாட்டிலிருப்பதைவிட அதிக அளவு கார்போஹைடிரேட்

கொண்டுள்ளது. இருப்பினும் சப்பானிய நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இதய அல்லது வெளிச்சுற்று இரத்த நாளக் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் மிக அரிதாகக் காணப்படுகிறது.[36]

உணவின் மொத்த எரிசக்தி மாறாமலிருக்க வேண்டுமானால், கார்போஹைடிரேட் விகிதம் குறைந்த உணவுகளில் கொழுப்பு அளவு அதிகரித்திட வேண்டும். நீரிழிவு நோயாளிகளுக்குக் கார்போஹைடிரேட் வறிய உணவினை உண்ண யோசனை வழங்கப்படுவதால், இத்தகைய உணவு அதிகரித்த கொழுப் பினைப் பெற்றிருக்கவேண்டும் உணவுக்கொழுப்பும் மற்றும் கொலஸ்டிராலும் இரத்தக் கொலஸ்டிரால் மிகைப்பினையும் இது தொடர்பான கொழுப்புப்படிவிறுக்கத்தினையும் விளைவிக் கின்றன. ஆகவே இத்தகைய உணவுகள் நீரிழிவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வுகளை அதிகரிக்கும் காரணிகளாகயிருக் கலாமென்ற கருத்து தெரிவிக்கப்பட்டது. நீரிழிவு நோயில் இரத்தநாளச் சிக்சல்களில் குறைந்த கொழுப்பும் மற்றும் உயர்ந்த கார்போஹைடிரேட் உணவின் விளைவுகள் பற்றிய எதிர்கால வாய்ப்புகளை எதிர்நோக்கிய ஆய்வுகள் கடந்த 10 ஆண்டுகளாக நடைபெற்று வருகின்றன[76] முடிவுகள் எதிர் பார்க்கப்படுகின்றன இருப்பினும் ஆரம்ப ஆய்வு முடிவுகள் தரமான நீரிழிவு நோயாளிகளின் உணவினை உட்கொள்ளும் நீரிழிவு நோயாளிகளுடன் ஒப்பிடும்போது செறிந்த கார்போஹைடிரேட் மற்றும் குறைந்த கொழுப்பு கொண்ட உணவினை உட்கொள்ளும் நீரிழிவு நோயாளிகள் குறைந்த சீர கொலஸ்டிரால் அளவினையும் மற்றும் ஒத்த டிரைகிளிசரைடு அளவினையும் பெற்றுள்ளார்கள். உணவில் கார்போஹைடிரேட் அளவினை உயர்த்தும்போது இன்சுலின் தேவை அதிகரிக்கவில்லை.

நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் தோன்று வதில், உணவின் பங்கு சரியாக விளங்கவில்லை. இருந்தாலும் கார்போஹைடிரேட் செறிந்த உணவு தீமையானது என்ற கருத்தினை வலுப்படுத்திடும் ஆதாரங்கள் தற்போது கிடையா. ஆகவே, நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் மற்றும் நீரிழிவற்றவர்

களிடமும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தில் உணவானது ஒரே மாதிரியான பங்கினைப் பெற்றிருக்கலாமென்று தோன்றுகிறது.

**ஊ) இன்சுலின் சுரப்பு:-**

நீரிழிவின் முக்கியப் பண்பான குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சரிவு குளுகோசுத் தூண்டலுக்கு எதிர்ச்செயலான இன்சுலின் சுரப்பினைக் குறைப்பதான தொடர்பு கொண்டதாக உள்ளது.[81] பட்டினி அல்லது அடிமட்ட இன்சுலின் சுரப்பில் மிகுஎடை விளைவினை, குளுகோசுக்கு இன்சுலின் சுரப்பின் எதிர்ச் செயலை அடிமட்ட இன்சுலின் அளவு அடிப்படையில் வெளிப் படுத்துவது கொண்டு நீக்கம் செய்தால் எல்லா நீரிழிவாளர் களிடமும் இந்நிலை காணப்படுகிறது.[82] இருப்பினும் அடிமட்ட இன்சுலின் சுரப்பிற்கும், கொழுப்புச் செறிவிற்குமுள்ள தொடர்பு நீரிழிவு நோயினால் பாதிப்படைவதில்லை. ஆகவே மிகு எடை கொண்ட நீரிழிவு நோயாளிகள் மெலிந்த நீரிழிவற்றவர்களை விட அடிமட்ட இன்சுலின் செறிவும், தூண்டப்படும் இன்சுலின் செறிவும் பெற்றுள்ளார்கள். ஆனால் நீரிழிவு நோயாளிகளில் இன்சுலின் சுரப்பு ஒப்பீடு முறையில் பழுதாகியுள்ளது. இரத்தத் தில் இன்சுலின் அளவு செறிந்துள்ள நிலை ஆரம்பநிலையிலும் மற்றும் மிதமான நிகழ்விலும் காணப்படுகிறது.[83, 84]

குளுகோசுத் தூண்டலுக்கு உடலைச் சார்ந்த இன்சுலின் எதிர்ச்செயலில்லாத நீரிழிவு நோயாளிகள் கடுமையான செறி வுற்ற இரத்தச் சர்க்கரையையும் மற்றும் கீடோ அமில நிலையை அடையக் கூடிய தன்மையையும் பெற்றுள்ளார்கள். பொதுவாக இவர்கள் இன்சுலின் மருத்துவம் பெறுகிறார்கள். இது போன்ற நோயாளிகளிடம் சீர இன்சுலின் அளவினைக் கணிப்பது கடின மாகும். ஏனெனில், தடைகாப்பு முறைகொண்டு இன்சுலினை அளவிடும்போது நீரிழிவு நோயாளிகளின் சீரத்திலுள்ள இன்சுலின் எதிர்ப்புப் பொருள் இன்சுலினுடன் வினைபுரிவதால் இதில் தொழில் நுட்பச் சிக்கல்கள் உள்ளன. இது தொடர்பான சில ஆய்வுகள் முரண்பாடான முடிவுகளைக் கொடுத்துள்ளன. கடைசி இன்சுலின் வழங்கப்பட்ட 14-24 மணி நேர இடை வெளிக்குப்பிறகு இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்றுவரும் நீரிழிவு

நோயாளிகளில் பட்டினி இன்சுலின் அளவு இயல்பாக அல்லது அதிகரித்து சில வேளைகளில் மிக அதிகரித்திருப்பதாக சில ஆய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன.[86,87] இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்ற நீரிழிவு நோய்களில் இயல்பற்ற குறைந்த பட்டினி தனித்த இன்சுலின் அளவினைப் பற்றி சில ஆய்வாளர்கள் தெரிவித்துள்ளார்கள்.[88] இதுபோன்ற ஆய்வுகளிலிருந்து உறுதியான முடிவுகள் பெறுவதற்கு முன் இன்சுலின் அளவீட்டு முறையிலுள்ள தொழில் நுட்பச் சிக்கல்கள் தீர்க்கப்படல் வேண்டும். இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் தடை காப்பு முறை கொண்டு அளவிடப்படும் இன்சுலினில் எவ்வளவு உயிரியல் இயக்கம் உள்ளதென்பதும் அறியப்படவில்லை. இதயம், மூளை மற்றும் வெளிப்புறத் தமனிகளில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கமுடைய நீரிழிவற்றவர்கள் இதுபோன்ற நோயில்லாத ஈடுசோடு செய்யப் பட்ட கட்டுப்பாட்டு மனிதர்களைவிட வாய்வழி குளுகோசுக்கு அதிகரித்த இன்சுலின் எதிர்ச்செயல் பெற்றிருக்கிறார்களென பல ஆய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன.[89–93] நீரிழிவு நோய்களில் இது போன்ற ஆய்வு ஒன்றுமட்டும் செய்யப்பட்டது.[57] இன்சுலின் மருத்துவம் பெறாத கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் கொண்ட நீரிழிவு நோயாளிகளின் அடிமட்ட இன்சுலின் அளவு உயர்ந்து காணப் படவில்லை. ஆனால் கொழுப்புப் படிவிறுக்கமில்லாத நீரிழிவு நோயாளிகளைவிட இத்தகைய நோயாளிகளின் இன்சுலின் குளுகோசு விகிதம் சிறப்பாக உயர்ந்திருந்தது. கொழுப்புப் படிவிறுக்கமுடைய நீரிழிவு நோயாளிகள் மிக எடைபெற்றவர்களாகவும், கொழுப்புப் படிவிறுக்கமில்லாதவர்களைவிட உயர்ந்த அளவு சீரம் டிரைகிளிசரைடினையும் பெற்றிருந்தனர். முன்பு நீரிழிவற்றவர்களிடம் காணப்பட்டது போல இவர்களிடமும் இத்தகைய இரு இயல்பற்ற நிலைகளுடன் இன்சுலின் அளவு உயர்ந்தும் காணப்பட்டது.[57]

கொழுப்புப் படிவிறுக்கமுள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு இந்நிலை பெறாத நீரிழிவு நோயாளிகளைவிட இன்சுலின் மருத்துவம் சாதாரணமாகக் கொடுக்கப்பட்டது.[44] இதய இரத்தநாள நோய்களிலிருந்து ஏற்படும் மரண விகிதம் உணவு அல்லது வாய்

வழி மருந்துகளைக் கொண்டு பண்டுவம் செய்யப்பட்டவர்களை விட இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்ற பெண் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் அதிகரித்திருந்தது.[33] மற்றுமொரு ஆய்வு இன்சுலினை விட வாய்வழி மருந்துகளால் மருத்துவம் செய்யப்பட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளில் மரண விகிதம் அதிகரித்ததென்று தெரிவிக்கிறது.[25] நீரிழிவுப் பண்டுவத்தில் பல வெவ்வேறு கூறுகள் சேர்க்கப்படுவதாலும், கடுமையான நீரிழிவில் தீவிர மருத்துவம் அளிக்கப்படுவதாலும், ஒரே சீரான எதிர்கால வாய்ப்புகளை எதிர்நோக்கும் ஆய்விலிருந்து உறுதியான முடிவுகள் பெறுவது கடினமாகும். யுடிபிஜியின் எதிர்கால வாய்ப்புகளை எதிர்நோக்கும் ஆய்வானது, இருமுறை இன்சுலின் பெறும் நீரிழிவு நோயாளிகளிலும் மற்றும் இன்சுலினில்லாத போலி பெறும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் இதய இரத்தநாள நோய்களினால் ஏற்படும் இறப்பு விகிதம் மாறவில்லையெனத் தெரிவிக்கிறது.[45]

நீரிழிவற்றவர்களிடம் காணும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கும், அதிகரித்த இன்சுலின் அளவுக்குமிடையே உள்ள உறவினையும், கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிலைத்த தோற்றத்திலும், இது தொடர்புடைய வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறுகளிலும் இன்சுலின் பங்கு கொள்ளக்கூடிய வாய்ப்பினைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது, நீரிழிவு நோயாளிகளில் இரத்தத்திலுள்ள இன்சுலின் செறிவில் அதிகக் கவனம் செலுத்தப்பட வேண்டும். இரத்தத்திலுள்ள இன்சுலின் செறிவு முழுமையான அளவு அடிப்படையில் சரியான உடல் எடை கொண்ட நீரிழிவற்றவர்களை விட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் அதிகரித்துள்ளது. ஆகவே, ஒப்பீட்டு முறையில் இன்சுலின் சுரப்பு நலிவதால் ஏற்படும் சர்க்கரை ஏற்புத்திறன் இயல்பற்ற நிலையினை இரத்தத்திலுள்ள இன்சுலின் செறிவின் வளர்சிதை மாற்ற விளைவுகளிலிருந்து பிரித்துக் காணவேண்டும். நீரிழிவு நோயாளிகள் உள்ளீட்டு (endogenous) அல்லது வெளி இன்சுலின் அதிகரித்த நிலை பெற்றிருக்கிறார்களென்பதைப் பல ஆய்வு முடிவுகள் வெளிப்படுத்துகின்றன. நீரிழிவு நோயில் இரத்தநாள சிக்கல்களில் இன்சுலின் பங்கினை அறிந்து கொள்ள பல ஆய்வுகள் தேவைப்படுகின்றன.

## நீரிழிவிற்கும் மற்றும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கும் சோதனை மாதிரிகள்

சோதனை நீரிழிவு உண்டு பண்ணப்பட்ட விலங்குகளில் தமனிச்சிதைவு ஏற்படுத்த எடுத்துக்கொண்ட முயற்சிகள் பயனளிக்கவில்லை. இவை பொதுவான நிலைகளை விளக்குவதற்குப் பதிலாக குழப்பத்துடன் கூடிய முடிவுகளைக் கொடுத்துள்ளன. நீரிழிவினைக் கணையத்தின் ஒரு பகுதியினை அல்லது முழுமையாக நீக்கித் தோற்றுவிக்கலாம். இன்சுலின் சுரப்பினைக் கொடுக்கும் கணையச் செல்களை அழிப்பதுடன் மற்றைய விளைவுகளை ஏற்படுத்தும் வேதிமங்களைப் பயன் படுத்தி மருந்தியல் முறையில் நீரிழிவினை உண்டாக்கலாம். இத்தகைய வேதிமங்கள் அல்லாக்சான் (Alloxan) ஸ்டரப்டோ சொடொசின் (Streptozotocin) போன்றவையாகும். அண்மைக் காலத்தில் தாமாகவே நீரிழிவு பெறும் மாதிரிப் பிராணிகள் விருத்தி செய்யப்பட்டுள்ளன. இப்பிராணிகள் அதி எடை கொண்டனவாகவும் மற்றும் செறிந்த இன்சுலின் சுரப்பினைக் கொண்டனவாகவும். உள்ளன. பிராணி மாதிரிகளை மனிதரில் தானாகவே தோன்றும் நீரிழிவுடன் ஒப்பிடுவது கேள்விக் குறியாகும்.

அல்லாக்சான் நீரிழிவு உண்டு பண்ணப்பட்ட முயல்களுக்குக் கொலஸ்டிரால் செறிவுமிக்க உணவினை வழங்கி இதுபோன்ற உணவினைப்பெறும் கட்டுப்பாடு முயல்களுடன் ஒப்புநோக்கையில் நீரிழிவு முயல்களில் குறைந்த இரத்த நாளச் சிதைவு ஏற்பட்டதாகக் காணப்பட்டது.[93,94] இதன் பிறகு டப்பும் மற்றும் ஜீவரது சக ஆய்வாளர்களும்[95] அல்லாக்சான் பெற்ற பிராணிகளில் இவற்றின் இரத்த அதிசர்க்கரையினை இன்சுலின் கொண்டு நீக்கும்போது கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தடை நீங்கியதென்று அறிவித்துள்ளார்கள். அல்லாக்சான் செலுத்தும்போது கணையத்தினைத் தற்காலிகமாக இரத்தச் சுழற்சியிலிருந்து நீக்கிவிடும்போது, கொலஸ்டிரால் செறிந்த தீனியால் உண்டாகும் இரத்தநாள நோய்த் தாக்கம் இக்குழுவிலும் மற்றும் கட்டுப்பாடு பிராணிகளிலும், ஒன்றாகவேயிருந்தது.[96] ஆகவே, சோதனை

முறையில் இன்சுலின் சுரப்புச் செல்களை அழிக்கும்போது உணவினால் உண்டாகும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் தடுக்கப்படு கிறதென்பது தெரியவருகிறது.

சில ஆய்வுகளில், நீரிழிவுப்பிராணிகள், கட்டுப்பாடுக் குழு வுடன் ஒப்பிடுகையில் கொழுப்பு மிகுதியாக பெற்றிருந்தாலும் பெரிய சிதைவுகளைப் பெற்றிருக்கவில்லை அல்லது மிகக் குறை வாகப் பெற்றிருந்தன எனத் தெரியவருகிறது.[97,98] இதற்குப் பிறகு நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகளிலிருந்து சீரக் கொழுப்பு அளவு கள் உணவுமூலம் சமநிலை செய்யப்படும்போது, நீரிழிவற்ற பிராணிகளும், கணையம் நீக்கப்பட்ட நீரிழிவு பிராணிகளும் ஒரே மாதிரியான சிதைவினைப் பெற்றிருந்தனவென்பது தெரிய வருகிறது. இச்சோதனையிலிருந்து, ஒரு குறிப்பிட்ட சீரக் கொழுப்புச் செறிவில், நீரிழிவுத் தமனி, நீரிழிவற்ற கட்டுப்பாட்டுத் தமனியைவிட அதிகக் கூறுணர்வுடையதல்ல என்பதனைத் தெரிந்து கொள்ளலாம்.[99] முந்தைய ஆய்வுக் கணிப்பான பிளாசுமா கொலஸ்டிராலுக்கும் தமனியில் கொலஸ்டிரால் புகும் வேகத்திற்கும் நேரடியான தொடர்பிருப்பதாகவும், இத்தொடர்பு சோதனை நீரிழிவில் மாறவில்லையென்பதனை இது உறுதி செய்கிறது.[100]

இருப்பினும், நீரிழிவுப் பிராணிகளுக்குச் சிறுநீர்ச் சர்க்கரை யைக் கட்டுப்படுத்தும் அளவுக்கு இன்சுலின் வழங்கியபோது சீரக்கொலஸ்டிரால் அளவு சிறிது குறைந்தது. ஆனால் சீரக் கொழுப்பினை உணவு மூலம் சீர்செய்யும்போது உண்டாவதை விட இந்நிலையில் இரத்த நாளச் சிதைவு நிகழ்வும் அல்லது சிதைவின் கடுமையும் அதிகரித்துக் காணப்படுகிறது.[101]

இன்சுலினையும், 0.9% உப்புநீரையும் நீரிழிவு நோய்களின் வல மற்றும் இட பீமரல் தமனி (femoral artery) வழியாக, முறையாக வழங்கியபோது இத்தகைய நிகழ்வு காணப்பட்டது. கட்டுப்பாட்டுத் தமனியைவிட, இன்சுலின் பெற்ற தமனியில் உட்தசை (intima) மற்றும் நடுத்தசைப் (media) பெருக்கமும், கொழுப்பு அமிலங்கள் மற்றும் கொலஸ்டிரால் செறிந்த நிலையும் காணப்பட்டன.

தமனிச் சுவர்களின் வளர்சிதை மாற்றத்தில் நீரிழிவின் விளைவுகளும் ஆராயப்பட்டன. அல்லாக்சான் நீரிழிவுப் பிராணிகளிலிருந்து பெறப்பட்ட இதயப் பெருந் தமனிகளில் கொழுப்பு அமிலம் மற்றும் கொலஸ்டிரால் உற்பத்தி குறைந்து காணப்பட்டது.[102] இந்நிலை குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சல் மற்றும் பயன்பாடு ஆகியவற்றின் நிலையினை ஒத்திருந்தது.[103–105] உடல் வெளிச் சோதனைகளில் இன்சுலினைச் சேர்த்தபோது விளைவு ஏற்படவில்லை. ஆனால், நீரிழிவுப் பிராணிகளுக்கு இன்சுலின் வழங்கியபோது பெருந்தமனியின் வளர்சிதை மாற்றம் இயல்பான நிலைக்குத் திரும்பியது. தமனியில் ஹார்மோனுக்குக் கூறுணர்வுடைய லைபேசு என்சைம் உள்ளது. இந்த என்சைம் நீரிழிவு நிலையில் தூண்டப்படுகிறது. இன்சுலினால் தடை செய்யப்படுகின்றது.[106]

இச்சோதனைகளின் முடிவுகள் தமனியில் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றமும் மற்றும் தமனிச் சிதைவு நிகழ்வும் இரத்தத்திலுள்ள இன்சுலின் அளவினைப் பொறுத்துள்ளதென்பதைத் தெரிவிக்கின்றன. ஒருமித்த இன்சுலின் குறைவுடன் தொடர்புடைய இரத்த அதிசர்க்கரை நிலை தமனிச் சிதைவுப் பெருக்கத்தை அதிகரிப்பதில்லை. இச் சோதனைகளின் முடிவுகளைத் தானாகவே ஏற்படும் மனித நீரிழிவுடன் இணைத்துக் காட்ட முடியாது.

## கொழுப்புப்படிவிறுக்க நைவுப்புண் (The Atheromatous lesions)

வழக்கமாக மனிதக் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நைவுப்புண்கள், கொழுப்புக் கீற்றுகள், உந்திய வீக்கத்தழும்புகள், சிக்கலான நைவுப்புண்கள் எனத் தோற்ற அடிப்படையில் மூன்று வகைகளாகப் பாகுபடுத்தப்பட்டுள்ளன. நைவுப்புண் இந்த மூன்று நிலைகளையும் கடந்து முன்னேறுகின்றதென்று ஊகிக்கப்பட்டாலும் இத்தகைய வளர்சிதைவில் சிரமமான முன்னேற்றம் காணப்படவில்லை. கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வு குறைந்த நிலையிலுள்ள மக்களிலும் மற்றும் இது அதிகரித்த நிலையிலுள்ள மக்களிலும், இதயப் பெருந்தமனியில்,

கொழுப்புக் கீற்றுக்கள் காணப்படுவதால், கொழுப்புப் படிவிறுக்க முன்னேற்றத்தில் இத்தகைய கொழுப்புக் கீற்றுகளின் முக்கியத்துவம் ஐயப்படும் வகையில் உள்ளது.[107] இருப்பினும், இதயத் தமனிகளின் கொழுப்புக்கீற்று அடுக்கு நிகழ்வுக்கும், இதய இரத்த நாளக்கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வுக்கும் நல்ல தொடர்பு உள்ளது.[107] இவ்வாறாகக் கொழுப்புக்கீற்று முன்னேறும் அல்லது குறைந்திருக்கும் திறன் பெற்றது. மேலும் இது மிக சிக்கலான நைவுப்புண்ணில் தொடர்பில்லாது தனித்திருக்கலாம்.

கடுமையான கொழுப்புப் படிவிறுக்க நைவுப்புண்ணில் அமைப்பினை எளிதாக நிருணயிக்க முடிந்தாலும், தற்போது தான் ஆரம்ப நிலையிலுள்ள நைவுப்புண்ணின் செல் அமைப்பு பற்றிய ஆய்வுகள் மேற்கொள்ளப்பட்டன. பிராணிகளின் சோதனை கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திலும்[108], மனிதரில் தானாகவே தோன்றும் கொழுப்பு படிவிறுக்கத்திலும்[109-111] ஆரம்பத்தில் அடையாளம் கண்டு கொள்ளக் கூடிய நைவுப் புண்ணானது, தமனி உட்தசையில் இயங்குதசை செல்களின் நோக்கத்தினைப் பெற்றுள்ளது. கடுமையான நைவுப்புண்களில் தசைச்செல்கள் கொழுப்பினால் செறிக்கப்பட்டு நுரை செல்களின் வடிவத்தைப் பெறுகின்றன.

கொழுப்பு மற்றும் இணைப்புத்திசு புரதத்தினால் சூழப்பட்ட வெடித்த நுரை செல்கள், இந்நோயின் பின்னிலைகளில் காணப்படுகின்றன. ஆரம்பத்தில் இயங்குதசைச் செல்களின் பெருக்கமும், இதனைத் தொடர்ந்து கொழுப்பு மற்றும் இணைப்புத் திசுக்களின் தேக்கமும், இதன் பிறகு கால்சிய உப்புக்களின் படிவுப் புண்ணும், மேலே வலை பின்னப்பட்ட இரத்தக் கட்டியும், கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிலையில் தோன்றுவதாக அனுமானிக்கப்பட்டுள்ளது.

கொழுப்புப் படிவிறுக்க நைவுப்புண்ணின் கொழுப்புகளின் கொலஸ்டிரால் (தனிப்பட்டதும் மற்றும் எஸ்டர் இணைப்புக்கு உட்பட்டதும்), பாஸ்போலிபிடு (குறிப்பாக ஸ்பிங்கோமைலின்) மற்றும் சில டிரைகிளிசரைடுகள் காணப்படுகின்றன.[112] இக்

கொழுப்புகளில் மற்றக் கொழுப்புகளைவிடக் கொலஸ்டிரால் குறிப்பாக இதன் எஸ்டர் வடிவம் மிகத் துரிதமாகத் தேங்குவதாகவும், இதனால் தமனிக் கொழுப்பில் கொலஸ்டிரால் அளவு அதிகரிப்பதாகவும், மற்றக் கொழுப்புகள் குறைவதாகவும் கூறப்படுகிறது. ஆனால், ஒட்டு மொத்தக் கொழுப்பு அளவு தமனி நோய்களில் அதிகரிக்கின்றது. கொழுப்புப் படிவிறுக்க நைவுப் புண்ணின் வேதியல் அமைப்பு நீரிழிவு நோயிலும் மற்றும் நீரிழிவற்றவர்களிடமும் மாறுபட்டிருப்பதற்கு ஆதாரங்கள் இல்லை.

**தமனிச் சுவர்களின் வளர்சிதை மாற்றத் தொடர்பான அண்மைக் கால ஆய்வுகள்**

**அ) இயங்குத் தசைச் செல்களின் லைப்போப் புரதங்களின் விளைவுகள்**

கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தோற்றத்தில் இரத்தக் கொழுப்புக் களின் கோளாறுகளின் பங்கு பல ஆண்டுகளாக ஆய்வாளர்களின் கவனத்தை ஈர்த்துள்ளது. கொழுப்பு மிகு நிலையினைக் கொழுப்புப் படிவிறுக்க இரத்த நாள நோய்களுடன் இணைக்கும் தொற்று நோய் ஆய்வுகளின் ஆதாரங்களும், செறித்த கொழுப்புணவு பெற்ற பிராணிகளில் தமனிச் சிதைவும், இது போன்ற ஆய்களில் விழிப்புணர்வை ஏற்படுத்தின. நீரிழிவில் நிகழும் இரத்த நாள நோய்களைக் கொழுப்பு மிகு நிலையுடன் இணைக்கும் ஆதாரங்கள் பற்றி சிறப்புக் கட்டுரைகள் எழுதப் பட்டுள்ளன.

செல்களின் அளவில் இரு முக்கிய ஆய்வுகள், தமனிகளின் இயங்கு தசைகளின் இயக்கத்துடன் கொழுப்பு மிகு நிலையைத் தொடர்புபடுத்துகின்றன. குரங்குகளின் பெருந்தமனியின் இயங்குதசையின் செல்களைக் கொலஸ்டிரால் செறிவுமிக்க, குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரத (LDL) முன்னிலையில் சோதனைக் குழாயில் வளர்த்து அடைகாத்த போது, இச்செல் கள் அதிகரித்துப் பெருக்கமடைந்தன.[118] குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதங்கள், அதி அடர்த்தி லைப்போ புரதங்களைக்

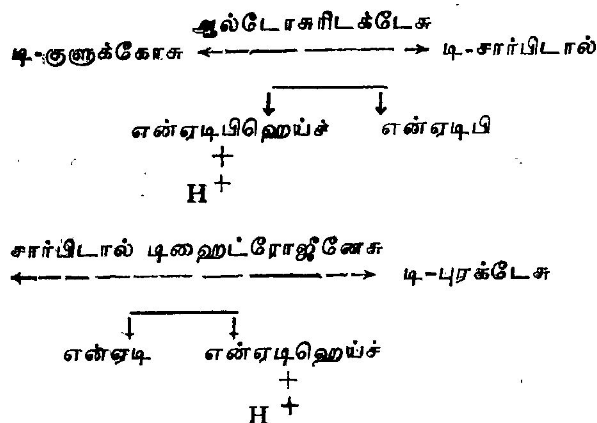
காட்டிலும் செல்களின் வளர்ச்சியினைத் தூண்டின. இத்தகைய விளைவு இப்புரதங்களின் கொலஸ்டிரால் செறிவுச் சமநிலை யிலிருந்தாலும் பெறப்பட்டது. லைப்போப் புரதக் கொலஸ்டிரால் செறிவின் அளவிற்கும், மக்கள் தொகையில் நிகழும் கொழுப்புப் படிவிறுக்க அளவிற்கும் உள்ள, ஏற்கனவே மெய்ப்பிக்கப்பட்ட உறவின் காரணமாக வளர்ச்சியைத் தூண்டும் லைப்போ புரதத்தின், இயக்கம் முக்கியத்துவம் வாய்ந்ததாகும். லைப்போ புரதத்தின் வளர்ச்சியைத் தூண்டும் இயக்க அடிப்படை தெளிவாக்கப்படவுள்ளது.

மற்ற ஆய்வுகள், சோதனைக்குழாயில் வளர்க்கப்பட்ட இயங்கு தசைச் செல்கள், குறைந்த அடர்த்தி மற்றும் மிகு அடர்த்தி லைப்போ புரதங்களை உள்ளுறிஞ்சின என்றும், இவ்வுள்ளுறிஞ்சல் லைப்போபுரதச் செறிவுடன் நேரிடையான தொடர்புடையதாகயிருந்ததென்றும் தெரிவித்தன.[114] மேலும் இயங்கு தசைச் செல்களின் லைப்போப் புரதங்களைச் சிதைத் தன. இச்செல்களில் அனேகமாக டிரைகிளிசரைடுகள் நீர்மப் பிளவுப் பண்ணப்பட்டு, கொலஸ்டிரால் அனேகமாக எலாஸ்டி னுடன் (Elastin) இணைக்கப்படுவதற்காகத் தங்கியிருந்தது.[115] மேலும், குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதக் கூறுகள் (இரத்தத்திலுள்ள குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதங்கள் மற்றும் கைலோமைக்ரான்களின் டிரைகிளிசரைடுகள் கொழுப்புச் சிதைவு வினைத்தாக்கத்தினால் விளையும் துகள்கள் இச் சோதனைக் குழாய்களின் இயங்குதசைச் செல்களினால் ஆர்வ மாக உட்கொள்ளப்படுகின்றன.[116] எதிர்மின் உருப்பெருக்காடி கொண்டு செய்யப்பட்ட ஆய்வுகள், கதிரியக்கம், செல்களின் சைட்டோபிளாசத்தில் இருந்ததென்றும், சில செல்களில் லைச சோம்களில் காணப்பட்டதாகவும் தெரிவித்தன. இச்செல்கள் இத்துகள்களை ஆர்வமாக உள்ளெடுப்பு செய்தாலும் இவற்றைச் சிதைப்பதில் குறைந்த திறன் கொண்டதாக உள்ளது. இத் துகள்கள் வழக்கமாகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரத வளர்சிதை மாற்றத்தின்போது தற்காலிகமாகக் காணப்படு வதுடன், சில லைப்போப் புரதம் செறித்த நபர்களில் இச்செறிவு

அதிகரிக்கிறது. இத்தகைய ஆய்வுகளின் முடிவுகள், டிரைகிளிசுரைடுகளின் செறிந்த நிலைக் கொழுப்பு படிவிறுக்கத் தோற்றத்தினைப் பாதிக்கும் விளைவுகளை அறிந்துகொள்ள உதவி புரியும்.

## ஆ. பாலிஆல் வழிநடைப்பாதை (Polyol pathway)

பாலிஆல் அல்லது சர்க்கரை ஆல்கஹால் என்பன பல ஆல்கஹால் கூறுகளைப் பெற்ற அங்கமச் சேர்மங்களாகும். ஆல்கஹால் கூறுகள் சர்க்கரையில் உள்ள தனித்த ஆல்டிஹைடு அல்லது கீடோன் கூறுகள், ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்கம் செய்யப்படுவதால் பெறப்படுவதாகும். பாலிஆல் வழி நடைப்பாதை, டி-குளுகோசினைப் பாலிஆல் பிறவியான சார்பிடால் (sorbital) ஆக ஒடுக்கமாவதைத் தூண்டுகிறது. இதன்பிறகு சார்பிடால், புரக்டோசாக (fructose) ஆக்ஸிஜனேற்றமடைகிறது. இவ்வினைகளாவன:




இவ்வினைகள், முழுமையான திசுக்களில், மீளாத வினைகளாக இயங்குவதாகத் தெரிகிறது. இவை இன்சுலினைச் சார்ந்தவையல்ல. ஆல்டோசு ரிடக்டேசு, குளுகோசுடன் மிகக் குறைந்த அளவில் இணையும். ஆகவே சார்பிடால் உற்பத்தி வேகம், குளுகோசு செறிவினைப் பொறுத்து, ஓர் அகண்ட

வரையறையில் அதிகரிக்கிறது. நீரிழிவு நோயில், சில திசுக்களின் செல்லிலுள்ள தனித்த குளுகோசின் செறிவு மிகவும் அதிகரிப்பதால், அதிக அளவில் சார்பிடால் உற்பத்தி செய்யப்படுகின்றது. பாலிஆல்கள் செல்களின் சவ்வினுள் வறிதாக ஊடுருவுகின்றன. உற்பத்தியானதும் செல்லினுள் சிறை செய்யப்படுகின்றன. இவற்றை வெளியேற்றுமுகமாக இவை அதனதன் கீடோ சர்க்கரைகளாக மாற்றப்படுகின்றன அல்லது மெதுவாகச் செல்களிலிருந்து கசிந்து வெளியேறுகின்றன. செல்களில் பாலிஆல்களின் தேக்கம், செல்லினுள்ள சவ்வூடு பரவல் அழுத்தத்தை அதிகரிக்கிறது. பாலிஆல் வழி நடைப்பாதையின் இயக்கம் கண்களின் கண்ணாடி வில்லைகளிலும் மற்றும் வெளிச்சுற்று நரம்புகளிலும் காணப்படுகின்றன. இதுவே கண்ணாடி வில்லை தடித்து மங்கல் நிலைக்கும் (Cataract) நீரிழிவு நரம்புக் கோளாறுகளுக்கும் காரணியாகச் சொல்லப்படுகின்றது.[117]

அண்மைக் காலத்தில், பாலிஆல் வழிநடைப்பாதை மனிதர் மற்றும் சில முயல்களின் பெருந்தமனியின் உட்தசை மற்றும் நடுத்தசைகளில் காணப்படுவதாகத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[118, 119] இயங்கு தசைகளின் செல்களைப் பெற்ற முயல்களின் பெருந்தமனியின் ஒட்டு மொத்தச் சாறானது, இயல்பான முயல்களின் பிளாசுமாவைவிட 5 அல்லது 6 மடங்கு சார்பிடால் பெற்றிருந்தது. கலவை நீரில் குளுகோசுச் செறிவு மிகுந்த போது, பெருந்தமனிச் சுவரில் சார்பிடால் மற்றும் புரக்டோசு அளவுகள் அதிகரித்திருந்தன. கலவை நீரில் சார்பிடாலைவிட புரக்டோசு அதிகரித்திருந்தது. இதிலிருந்து பெருந்தமனியில் சார்பிடாலின் அதிகரித்த வரவு செலவினை அறிந்து கொள்ளலாம். இதனைத் தொடர்ந்து, பெருந்தமனிச் சுவர்களின் நீர்கொள்ளளவு, குறிப்பாகச் செல்களின் ஓரளவு அதிகரித்தது. பெருந்தமனியினைச் செறிந்தகுளுகோசு முன்னிலையில் அடைகாத்தபோது,குறைந்த அளவு குளுகோசைக் கொண்ட கலவை நீரிலுள்ள பெருந்தமனியைவிட குறைந்த அளவில் ஆக்ஸிஜனைப் பயன்படுத்தியது. குளுகோசு செறிந்த நிலையில் குறைந்த அளவு பயன்பாடு கொண்ட கோளாறு, கலவைக் கூறில் மேன்னிடால் (Mannitol) சேர்ப்பதினால் நீக்கப்படுகிறது. உடல்வெளிச் சோதனைகள்

மூலம் செய்திக் கூறுகள் பெறப்பட்டாலும் அல்லாக்சான் நீரிழிவு பிராணிகளிலிருந்து புதிதாகப் பெறப்பட்ட பெருந்தமனியின் கூறுகள், இயல்பான கட்டுப்பாட்டுப் பிராணிகளிலிருந்து இதே சூழலில் பெறப்பட்ட பெருந்தமனியின் கூறுகளை விட, நீரினை அதிகம் பெற்றும், குறைந்த சுவாச வேகம் கொண்டனவாகவும் இருந்தன.

குளுகோசின் அதிகரித்த செறிவு, தமனிச் சுவர்களின் பாலிஆல் வழிநடைப்பாதையைத் தூண்டி தமனிச் சுவர்களின் செல்களில் சார்பிடால் அளவினை அதிகரிக்கின்றது என்று குறிப்பிடப்பட்டுள்ளது. சார்பிடால் மற்றும் இதர அடையாளம் காணப்படாத பொருட்கள், திசுக்களின் நீர்ம அளவை அதிகரிப்பதால், ஆக்ஸிஜன் உட்புகுவது கோளாறாகிச் சுவாசவேகம் குறைகிறது. இது தமனிச்சுவர்களின் வளர்சிதை மாற்றத்தினை மாற்றம் செய்யலாம். இது அனேகமாக தமனிச் சிதைவுக்குக் காரணியாகலாம். பாலிஆல் வழிநடைப்பாதை இரத்த அதிசர்க்கரைக்கும், தமனிச் சுவர்கள் வளர்சிதை மாற்றங்களுக்கும் இணைப்புப் பாலமாக அமைந்தாலும், நீரிழிவில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தோற்றத்தில் இதன் பங்கு தெளிவாக இன்னும் உணரப்படவில்லை.

**இ. தமனியில் இன்சுலின் இயக்கம்**

நீரிழிவற்றவர்களிடம் இன்சுலின் சுரப்புக்கும், கொழுப்புப் படிவிறுக்க நோய்க்கும் இடையே உள்ள தொடர்பு பற்றியும், நீரிழிவில் இன்சுலின் சுரப்புக் கோளாறுகள் பற்றியும் மற்றும் மிகு எடை பற்றியும் ஏற்கனவே விவாதிக்கப்பட்டது. நீரிழிவு நோயாளிகளில் ஒரு பகுதியினர், தம் நோய்ப்போக்கில் ஒரு நிலையில் அதிக அளவு இன்சுலினைப் பெற்றுள்ளார்கள். மிகுந்த இரத்த இன்சுலின் நிலை, மிகு எடையில் அதிகரித்துக் காணப்படும் உள்ளீட்டு இன்சுலினாலோ, மருத்துவத்தின்போது பெறப்படும் இன்சுலினாலோ தோன்றலாம்.

இன்சுலின் அதிகரிப்பு அல்லது பொருத்தமற்ற நேரங்களில் இயல்பான அளவு ஆகியவற்றுக்கும் தமனி நோய்களுக்கும் இடையே உள்ள தொடர்பின் வாய்ப்பு ஆராயப்பட்டது. சோதனைக்குழாயில் வளர்க்கப்பட்ட தமனி இயங்கு தசைச் செல்கள், இன்சுலின் தாக்கம் பெற்றபோது பெருக்கமடைந்தன.[120]

இவ்வெதிர்ச்செயல் இன்சுலின் உடலியக்க அளவில் இருக்கும் போதும் நிகழ்ந்தது. தமனி இயங்கு தசைச்செல்களின் பெருக்கம், இன்சுலின் செறிவுக்குத் தக்கவாறு அதிகரித்தது. உடல்வெளிச் சோதனைகளில், வயது முதிர்ந்த செல்களில் எதிர்ச்செயல் காணப்படவில்லை. இந்த எதிர்ச்செயல், சுழல் ஏஎம்பியினால் தோற்றுவிக்கப்படுகிறதென்று தெரியவருகிறது.

சோதனைக்குழாயில் வளர்க்கப்பட்ட தமனிகளின் இயங்கு தசைச் செல்களில், கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றத்தில் இன்சுலின் விளைவுகள் இதுநாள்வரை ஆராயப்படவில்லை. இருப்பினும் பிராணிகளுக்கு இன்சுலின் வழங்கியபோது எலிகளின் பெருந்தமனியில் குளுக்கோசு மற்றும் அசிடேட் ஆகியவை கொழுப்பாக மாற்றமடைவது அதிகரித்ததென சில ஆய்வுகள் தெரிவிக்கின்றன.[121, 122] மேலும் ஸ்டரப்டோசொடசின் வழங்கி இன்சுலின் சுரப்பினைக் குறைத்த போது உடல் வெளிச்சோதனைகளில், குளுகோசு பெருந்தமனிக் கொழுப்பாக மாற்றப்படுவது குறைந்தது. இவ்வியக்கம் பிராணியின் இரத்த இன்சுலின் அளவினைப் பொறுத்திருந்தது.[123]

கோழிக்குஞ்சுகளுக்குக் கொலஸ்டிரால் செறிவுமிக்க உணவு வழங்குவதால் நிகழும் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் இயல்பான உணவு வழங்கியபோது குறைந்தது. இத்தகைய கோழிக்குஞ்சுகளுக்கு இன்சுலின வழங்கியபோது, கொழுப்புப் படிவிறுக்கக் குறைவு தடைசெய்யப்பட்டது.[124] கொலஸ்டிரால் வழங்குவதால் பெறப்படும் பருவச் சேவல்களின் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தை எஸ்டரஜன் தடை செய்தது. இத்தடையினை இன்சுலின் நீக்கியது.[124] இன்சுலின் மிகுநிலை கொண்ட ஆய்வுக்கூடப் பிராணிகள் இயல்பான உணவு பெற்றபோது, கொழுப்புப் படிவிறுக்கம் நிகழ்ந்ததென்பதற்கு இரு ஆய்வறிக்கைகள் உள்ளன. கோழிக்குஞ்சுகளுக்கு நெடுநேரம் இயங்கும் இன்சுலினை 19 வாரங்கள் வழங்கியபோது, இவற்றின் பெருந்தமனிகளில் இன்சுலின் அல்லாத கரைமம் பெற்ற கோழிக்குஞ்சுகளின் இதயப் பெருந்தமனிகளில் தோன்றுவதை விட அதிகரித்த கொழுப்பு நைவுப் புண்கள் தோன்றின.[125] மிகுஎடை மற்றும் நீரிழிவு அதிகரித்த இன்சுலின்

பெற்ற முள்சுண்டெலிகள் இயல்பான உணவு வழங்கியபோதும் தாமாகவே தோன்றும் இதயத் தமனிகளின் சிதைவினைப் பெற்றன.[126]

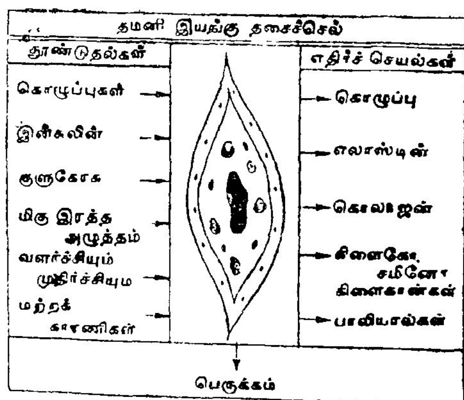
ஆகவே, இன்சுலின், தமனிகளில் நேரிடையான விளைவுகளைத் தோற்றுவிக்கிறதென்பதற்கும் மற்றும் தமனிகளின் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்திற்கு இயைபுடையதென்பதற்கும் நேரிடையான ஆதாரங்கள் உள்ளன. மேலும் இன்சுலின், பிளாசுமா கொழுப்புப் போக்குவரத்தில் முக்கியப் பங்கினைப் பெற்றுள்ளது. கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தோற்றத்தில் இன்சுலின் விளைவிக்கும் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்ற மாறுபாடுகளின் துல்லியமான பங்கு இன்னும் விளக்கப்பட வேண்டியுள்ளது.[127]

**முடிவுகள்:**

கொழுப்புப் படிவிறுக்கமானது பொதுமக்கள் தொகையினரிடம் இருப்பதைவிட நீரிழிவு நோயாளிகளில் மிகுந்து காணப்படுகின்றது. இரத்த அழுத்தம், இரத்தக் கொழுப்பு மிகைத்தநிலை மிகுஎடை ஆகியவை நீரிழிவு நோயாளிகளில் சாதாரணமாக நிகழ்ந்தாலும், நீரிழிவின் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தினை விரைவுபடுத்த பங்கு ஏற்பினும், நீரிழிவில் தமனி நோய்களின் மிகுந்த நிகழ்வினை இவை முழுமையாக விளக்க முடியாது. கொழுப்புப் படிவிறுக்கநோய் நீரிழிவின் கடுமை அல்லது நீடிப்புக் காலம் ஆகியவற்றுக்கு நெருங்கிய தொடர்புடையதல்ல. மருந்து வழங்கி இரத்தச் சர்க்கரையினைக் கட்டுப்படுத்துவதற்கும் இந் நோய் தொடர்புடையதல்ல. நீரிழிவு நோயின் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத் தோற்றத்தில் பல காரணக்கூறுகள் பங்கேற்கலாம். இக்காரணக் கூறுகள் சுற்றுப்புறச் சூழலைச் சார்ந்தனவா அல்லது நீரிழிவு நிலைக்கே உரித்தான கோளாறுகளா என்பது தெளிவாக அறியப்படவில்லை. நீரிழிவு நோயாளிகள் இரத்த நாள நோயில்லாமல் நீண்டகாலம் வாழமுடியுமென்ற உண்மையும்[128], உலகின் சில பகுதிகளில் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிகழ்வு நீரிழிவு நோயாளிகளில் வறிய நிலையில் காணப்படுகிறதென்ற

உண்மையும்[129], சுற்றுப்புறச்சூழல் காரணிகள் முக்கியமெனத் தெரிவிக்கின்றன. இருப்பினும் குறிப்பிட்ட காரணியைப் பற்றி இன்னும் தெளிவுபடுத்தப்பட வேண்டியுள்ளது.

கொழுப்புப் படிவிறுக்கச் சிதைவில் முக்கியச் செல்லானது இயங்குதசைச் செல்லாகும். இந்நோயில் ஆரம்ப அடையாளம் கண்டுகொள்ள உதவுவது இச்செல்களின் பெருக்கமாகும். ஆகவே, இயங்குதசைச் செல்லானது கடைசியில் பொதுவான வழிநடைப் பாதையாகும். இதன்மூலம் பல காரணக்கூறுகள் சிதைவினை உண்டுபண்ண முடியும். தமனி இயங்கு தசைச் செல் பல தூண்டிகளுக்குக் குறைந்த எண்ணிக்கையுள்ள எதிர்ச்செயல்கள் கொண்டு இயக்கத்தைக் காட்டுகிறது. எதிர்ச் செயல்களாவன: பெருக்கம், இணைப்புத் திசுக்களின் உற்பத்தி, கொழுப்புகளின் உற்பத்தியும், தடையும்[130] (படம்.1). ஆகவே நீரிழிவு நோயில் தோன்றும் பல உடலியக்கக் கோளாறுகள் செல்லுடன் வினை புரிந்து சிதைவினைத் தோற்றுவிக்கின்றன. இச்சிதைவு முழு வளர்ச்சி அடைந்த நிலையில் நீரிழிவற்றவர்களில் தோன்றும் சிதைவிலிருந்து பாகுபடுத்திக் காணமுடியாது.




படம் 1 · நீரிழிவினால் உண்டாகும் கொழுப்புப் படி விறுக்கத்தில் தமனி இயங்கு தசைச் செல்லின் பங்கு.

### நீரிழிவு நோயில் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றம்

பிளாசுமாவில் எடுத்துச் செல்லப்படும் முக்கியக் கொழுப்புகளில் ஒன்று அல்லது ஒன்றுக்கு மேற்பட்டவை நீரிழிவு நோயில் மிக அதிகமாகத் தேக்கமுற்றுக் காணப்படுகின்றன. நோய்க் கணிப்பு முறைக்காக இரத்தக் கொழுப்பு செறிவுற்ற நிலையில் டிரைகிளிசரைடு மிகுந்தோ, கொலஸ்டிரால் மிகுந்தோ, இரண்டுமே மிகுந்தோ இருக்கும். ஆகவே, கொழுப்பைச் சுமக்கும் மூலக்கூறுகளின் திரட்சி-லைப்போ புரதங்கள் செறிந்துள்ளன (லைப்போ புரதங்கள் அதிகரித்த நிலை) லைப்போ புரதங்கள் அளவுகள், வேதிம அமைப்பு ஆகியவற்றில் தொடர்ச்சி நிலையிலிருப்பினும், இவை டிரைகிளிசரைடு செறிவுமிக்க மிகக் குறைந்த அடர்த்தி (பிரிபீட்டா) லைப்போ புரதங்களென்றும், கொலஸ்டிரால் செறிவுமிக்க குறைந்த அடர்த்தி (பீட்டா) லைப்போ புரதம் என்றும் வகைப்படுத்தப்பட்டுள்ளன. மேலும், அளவில் மிகப்பெரியதும் மற்றும் மிக அதிகஅளவு டிரைகிளிசரைடு செறிவுற்ற லைப்போ புரதமான கைலோமைக்ரான் (Chylomicron) குடலில் இருந்து உறிஞ்சப்பட்டு இரத்த ஓட்டத்தில் சேருகிறது. இவை சில நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் தேக்கமடைந்து சீரத்தில் கலங்கிய நிலையை விளைவிக்கும்.

நீரிழிவு நோயாளிகளின் கலங்கிய சீரம் பற்றி 1799 ஆம் ஆண்டு மேரியட் என்பவரால் கண்டுகொள்ளப்பட்டது. இன்சுலின் கண்டுபிடிப்பதற்கு முன்பு நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கலங்கிய சீரம் காணப்படுவது சாதாரணமாகும்.[181] நீரிழிவு நோயில் அதிகரிக்கும் கொழுப்புகளில் டிரைகிளிசரைடு மட்டுமே முக்கியக் கொழுப்பாகும்.[182] அண்மையில் நீரிழிவு நோயில் டிரைகிளிசரைடு செறிவுமிக்க, மிகக்குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதம் அதிகரித்திருப்பது இயல்பானதென்று கண்டுபிடிக்கப் பட்டது.[183]

கைலோமைக்ரான் செறித்த நிலை, சாதாரண நிகழ்வாகயில்லாவிட்டாலும் ஆரம்ப கீடோ அமிலநிலை பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிலும் மற்றும் நாட்பட்ட மருத்துவம் செய்யப்படாத

பட்டினிக் குளுகோசு மிகைத்த நிலையிலும், தோன்றுகிறது.[43,134] பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் அதிகரிப்பு, சில நீரிழிவு நோயாளி களிடமும் காணப்படுகிறது. சில நீரிழிவு நோயாளிகளிடம், மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதங்கள் இயல்பான அளவில் இருக்கும்போது அடர்த்தி லைப்போபுரதங்கள் செறிவும் நிகழ் கிறது.[134]

சீரக்கொலஸ்டிரால் மிகைத்த நிலை, சாதாரணமாக டிரை கிளிசரைடு செறிவு மிக்க மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரத அளவு குறிப்பிடும்படி உயர்ந்த நிலையுடன் இணைந்து காணப்படுகிறது. ஏனெனில் இந்த லைப்போ புரதங்களில் கொலஸ்டிராலும் உள்ளது.

**பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அதிகரித்த நிலை**

நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுதி நிகழ்வு மாறுபடக் கூடியதாக உள்ளது. நீரிழிவு மருத்துவமனை யில் மருத்துவம் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளில், 30 விழுக் காட்டினர் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிக்குடையவர்களாக இருந்தார்கள்.[79,135]. மருத்துவம் பெறாத பட்டினி அதி சர்க்கரை நிலை, அடிக்கடி பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுதி யுடன் இணைந்து காணப்படுகிறது. இவர்களுக்கு அதிகரித்த இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைப்பதற்குத் பண்டுவம் செய்யப் படும்போது, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு இயல்பான அளவுக்கு அல்லது இதை நோக்கிக் குறைகிறது.[111,136] பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை இயல்பான நிலையின்போது நிகழும் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் நலிவு, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுத்த நிலை யின் விளைவாகவிருக்கலாம். மிகுஎடை பெற்ற மிதமான முதிர்ந்த நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் காணப்படும் அதிகரித்த டிரைகிளிசரைடு அளவுகளுக்கு மற்றும் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் வீழ்ச்சிக்கும் மிகு எடை ஒரு காரணமாகயிருக்கலாமென்று குறிப்பிடப்பட்டுள்ளது.[137] ஏனெனில், எடைக்குறைப்பு, குளுகோசு ஏற்புத்திறன் வீழ்ச்சி மற்றும் டிரைகிளிசரைடு அதிகரித்த நிலை ஆகியவற்றைத் திருப்பம் செய்கிறது.

பண்டுவம் பெறாத வெளிப்படையான நீரிழிவின் டிரை கிளிசரைடு ஏற்றத்திற்கு வழிமுறையாக, டிரைகிளிசரைடு செறிவு மிக்க மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போப் புரதங்களை உள் உறுப்புக்கள் அதிகரித்து உற்பத்தி செய்தலும் அல்லது மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போப் புரதங்கள் மற்றும் அல்லது கைலோமைக்ரோன்களை வெளி நீக்கம் செய்வதில் உள்ள கோளாறும் கூறப்படுகின்றன.

### அ) டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தி

பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவு நோயில் மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போப் புரதங்கள் உற்பத்தி அதிகரிப்பினை எதிர்பார்க்கலாம். ஏனெனில், டிரைகிளிசரைடு உற்பத்திக்குத் தேவையான முன்னோடிகளான தனித்த கொழுப்பு அமிலம், குளுகோசு ஆகியவற்றின் செறிவு அதிகரித்திருக்கின்றது. இன்சுலின் குறைந்த நிலையில், கொழுப்புத் திசுக்கள் டிரைகிளிசரைடு சேமிப்பிலிருந்து தனித்த கொழுப்பு அமிலங்கள் தனியாகப் பெயர்வது முடுக்கப்படுகிறது. ஏனெனில், கொழுப்புத்திசுவின் ஹார்மோனுக்குக் கூருணர்வுடைய லைபேசு உயிர் நொதி தடை செய்யப்படாமல் இயங்குகிறது. பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவில், பிளாசுமா அளவின் குறைவு, கேடகாலமின்கள் செறிவினை அதிகரித்துத் தனித்த கொழுப்பு அமில இடப் பெயர்ச்சியினை அதிகரிக்கச் செய்யும்.[188] நீரிழிவில் இயல்பற்று உயர்ந்த தடைபடாத குளுக்கான் வளர்ச்சி ஹார்மோன்கள் ஆகியவற்றின் அளவுகள் மேலும் இவ்வினையைப் பலமாகத் தூண்டுகின்றன.

இன்சுலின் குறைந்த நிலையில், தனித்த கொழுப்பு அமிலம் செறித்த அளவில் கல்லீரலுக்கு வழங்கப்படுவதால், சில கொழுப்பு அமிலங்கள் கல்லீரல் செல்களின் மைட்டோகான்டிரியாவுக்குள் புகுந்து அசிடைல் கோ என்சைம்-ஏ ஆக ஆக்ஸிஜனேற்ற மடைகின்றன. பிறகு இவ்வேதிமம், கீடோன் பொருட்களாக அல்லது கார்பன்டை-ஆக்சைடாக மாற்றம் பெறுகிறது. தனித்த கொழுப்பு அமிலத்தின் ஒரு பகுதி கல்லீரல்

செல்களின் சைட்டோபிளாசத்தில் தங்கி, ஆல்பா-கிளிசரால் பாஸ்பேட்டுடன் வினைபுரிந்து டிரைகிளிசரைடாக மாற்ற மடைகின்றது. கீடோ அமில நிலையுடன் ஒன்று கூடிய நீரிழிவு நிலையில் பிளாசுமாவிலிருந்து கல்லீரலில் பெறப்படும் தனித்த கொழுப்பு அமில அளவு இயல்பான பட்டினி அல்லது உணவு பெற்ற நிலையிலிருப்பது போல் உள்ளது. கொழுப்பு அமிலம் முழுமையான அளவு அதிகரிக்கிறது. இன்சுலின் பற்றாக் குறையை உண்டு பண்ணி பல மணி நேரங்கள் வரை முழுமையான எண்ணுருக்கூறு அடிப்படையில் தனித்த கொழுப்பு அமிலம் டிரைகிளிசரைடாக மாற்றம் ஆவது அதிகரிக்கிறது.[139] ஆனால், கொழுப்பு அமிலம் எஸ்டராக மாற்றமாகும் ஒப்பீட்டு வகையின் அளவு குறையலாம்.[140] கீடோ அமில நிலையில் இறந்த நோயாளிகளில் காணப்படும் அதிகரித்த கல்லீரல் டிரைகிளிசரைடு நிலையினை (கொழுப்புக் கல்லீரல்) இது ஓரளவு விளக்க வல்லது.[141] இன்சுலின் பற்றாக்குறை நீண்ட காலம் நீடிக்கும்போது, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு தொடர்ந்து மிகுந்திருந்தாலும், கொழுப்பு அமிலம் எஸ்டராக மாற்றமடைவதும் மற்றும் கல்லீரலிருந்து டிரைகிளிசரைடு வெளியேறுவதும் குறைகிறது.[142,143] நாட்பட்ட இன்சுலின் பற்றாக்குறையில், பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடின் அளவு அதிகரிப்பதற்குக் காரணமாவது பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு வெளியேற்றக் கோளாறு என்று இதிலிருந்து தெரியவருகிறது. பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவு நோயில் கொழுப்பு அமில இடப் பெயர்ச்சியினை, நிகோடின் கொண்டு தடைசெய்யும்போது, தீவிர இன்சுலின் பற்றாக்குறை நிலையிலும் பிளாசுமா டிரை கிளிசரைடு அளவு குறைகிறது.[144] நீண்டகால இன்சுலின் பற்றாக்குறையில், பிளாசுமாவின் தனித்த கொழுப்பு அமிலம், கீடோன் அளவுகள் குறைந்தாலும் நிகோடின் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகளில் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதில்லை.[145]

குளுகோசிலிருந்து டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தி அதிகரிக்கும் வாய்ப்பு இல்லை. ஏனெனில் பட்டினி நிலையில், கல்லீரலின்

கொழுப்பு உற்பத்தி இயக்கம் வறிதாயிருக்கிறது. இன்சுலின் பற்றாக்குறை நிலையில் உணவுக்குப் பிறகு நிகழும் டிரை கிளிசரைடு உற்பத்தியில் கல்லீரலின் கொழுப்பு உற்பத்தி இயக்கம் சிறிதும் உதவுவதில்லை.[146]

## ஆ) டிரைகிளிசரைடு நீக்கம்

நீரிழிவு நோயில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு நீக்க வழி முறைமையின் கோளாறுகள் பலமுறைகள் கொண்டு வெளிப் படுத்தப்பட்டுள்ளன. டிரைகிளிசரைடு சிதைவில் உள்ள கோளா றினைப் பற்றிய மறைமுக ஆதாரத்தை இது ஆதரிக்கிறது. மருத்துவம் பெறாத மற்றும் மருத்துவம் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளி களில், கதிரியக்க கிளிசரால் கொண்டு உள்ளீடாகப் பெறப்பட்ட கதிரியக்க டிரைகிளிசரைடு செறிவுமிக்க லைப்போப் புரத நீக்க அளவினைக் கணித்து, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடுகளின் போக்குவரத்து வேகம் அளவிடப்பட்டது.[147]

அனேக நீரிழிவு நோயாளிகள் உயர்ந்த டிரைகிளிசரைடுப் போக்குவரத்து வேகம் பெற்றிருந்தார்கள். இயல்பான மக்க ளுடன் ஒப்பிடும் போது இவர்களில் அதிகரித்த உற்பத்தியினை இது குறிக்கிறது. சில நோயாளிகள் வெளிப்படையான டிரை கிளிசரைடு வெளிநீக்கச் சிக்கல் உடையவர்களாகயிருந்தனர். கட்டுப்பாடு இல்லாத இரத்த அதி சர்க்கரையைப் பெற்றிருந்த நீரிழிவு நோயாளிகளை (பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை அளவு 140 மி.கி/ டிஎல்-இதற்கு மேலே)[147], குளுகோசு அளவு 140 மி.கி/ டிஎல் க்குக் குறைவாக உடைய நோயாளிகள்[147], நீரிழிவற்ற இயல்பான மனிதர்கள்[148], பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவு மிகுந்த நோயாளிகள் ஆகியவர்களுடன் ஒப்பிட்ட போது கடுமையான இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நீரிழிவு நோயாளிகளில் 1/3 பங்கினர், பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு வெளிநீக்கக் கோளாறு பெற்றிருந்ததாகத் தெரியவந்தது. இவ்வாய்வுகளில் டிரை கிளிசரைடு செறிந்த நிலையில் முதல் நிலை மற்றும் இரண்டாம் நிலைக் காரணங்களின் பங்கு மதிப்பிடப்படவில்லை. மருத்துவம் பெறாத நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு

மிகைத்த நீரிழிவற்ற மனிதர்களுடன் ஒப்பிடுகையில் வெளியி லிருந்து வழங்கப்பட்ட கொழுப்பு (இண்ட்ராலிபிட்) வெளியேற்ற வேகத்தில் கோளாறு கவனிக்கப்படவில்லை. இன்ட்ராலிபிட் வெளிநீக்க வேகம் ஒரே நீரிழிவு நோயாளியில் மருந்து கொடுப்ப தற்கு முன்பும் மற்றும் கொடுத்த பிறகும் அளவிட்டதில் வெளி நீக்க வேகம் அதிகரித்திருப்பது பிளாசுமா டிரை கிளிசரைடு அளவு குறைந்திருப்பதிலிருந்து அறியப்பட்டது.[149] இருப்பினும், பிளாசுமாவிலுள்ள டிரைகிளிசரைடு அளவு வெளிநீக்க இயக்கத் தைப் பாதிக்குமாதலால்.[150] மேலும் அதிகரித்த துரிதவெளி நீக்க இயக்கம் வெளிநீக்க ஆரம்பக் கோளாறில் முன்னேற்றத் தினைக்குறிக்காது. ஆனால், இது குறைந்த பிளாசுமா டிரை கிளிசரைடு அளவுகளைச் சாதாரணமாகக் குறிக்கும். மற்றபடி நீரிழிவு மருத்துவத்தில் இன்ட்ராலிபிடின் அதிகரித்த உச்ச வெளிநீக்கத் திறன் புலப்படுத்தப்பட்டது. இதனைப் பிளாசுமா டிரைகிளிரைடு வெளிநீக்கக் கோளாறு நிவர்த்தி பண்ணியதன் ஆதாரமாக எடுத்துக் கொள்ளலாம்.

பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு வெளிநீக்கத்தில் உள்ள குறிப் பிட்ட கோளாறானது, இரத்த நுண்குழாய்களின் உள்வரித்தாள் சவ்வில் அல்லது இதனருகில் அமைந்துள்ள உயிர்நொதியான லைப்போப் புரத லைபேசு பற்றியதாகும். இரத்த ஓட்டத்தி லுள்ள டிரைகிளிசரைடு செறிவு மிக்க லைப்போ புரதத்தின் டிரைகிளிசரைடினை இந்த உயிர்நொதி, நீர்மப் பகுத்தலால் தனித்த கொழுப்பு அமிலங்களாகவும் மற்றும் கிளிசரால் ஆகவும் மாற்றி, கிளிசரைடினை வெளிநீக்கம் செய்கிறது.[151] தனித்த கொழுப்பு அமிலங்கள், கொழுப்புத்திசுக்கள் மற்றும் கல்லீரல் ஆகியவற்றால் ஏற்றுக் கொள்ளப்பட்டுத் திரும்பவும் எஸ்டராக்சி வினைகொண்டு டிரைகிளிசரைடுகளாக மாற்றப்படுகின்றன; அல்லது தசைகளில் நேராகவே சக்தி பெற இவை ஆக்ஸிஜ னேற்றம் செய்யப்படுகின்றன.

மிக வன்மையான நாட்பட்ட மருத்துவம் செய்யப்படாத நீரிழிவில், லைபோப்புரத லைபேசு நொதியில் கோளாறு காணப்படுகிறது. இக்கோளாறு மரபுவழி லைப்போப் புரத

லைபேசு பற்றாக்குறை நிலையிலுள்ள கோளாறுடன் ஒத்துள்ளது. குறைந்த அளவில் (10 யூனிட்கள்/கிலோகிராம்) ஹெபாரின் (Heparin) ஊசி மூலம் செலுதப்பட்டத்தைத் தொடர்ந்து நிகழும் பிளாசுமாவில் ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கப் பற்றாக்குறைதான் இக்கோளாறு என்பதை இவ்வாய்வு எடுத்துக்காட்டுகிறது. இக்கோளாறினை இயல்பான அளவுக்கு இன்சுலின் பண்டுவத்தால் சீர்செய்ய முடியும். இன்சுலின் பண்டுவத்தால், மேலே கூறப்பட்ட விளைவுடன் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவும் ஒன்றாகவே குறைகின்றன.[151] இருப்பினும், அனேக பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவு நோயாளிகள் மெய்ப்பிக்கத் தக்க கோளாறினை பெற்றிருப்பதில்லை.[152] ஆனால், இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நிலைக்கு மருத்துவம் வழங்கும்போது, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு குறைந்த நிலையினை இவர்கள் பெறுகிறார்கள். அண்மையில், இத்தகைய நோயாளிகளிடம் அதிகரித்த ஹெப்பாரின் அளவினை (60 யூனிட்கள்/கிலோ கிராம்/மணி) நீண்ட நேரம் செலுத்தும் போது ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கத்தில் மிக நுண்ணிய கோளாறு மெய்ப்பிக்கப்பட்டது.[153] இந்நோயாளிகளிடம், ஹெப்பாரின் பிந்தைய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கம், ஹெப்பாரின் வழங்கப்பட்ட 3 மணி–6 மணி இடைவெளியில் குறைந்தது. ஆனால், ஹெப்பாரின் வழங்கப் பட்ட ஆரம்ப நிலைகளில் இவ்வியக்கம் இயல்பாகவிருந்தது. பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரித்த நிலையில், ஹெப்பாரின் பிந்தைய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கம் பிந்தைய இடை வெளிகளில் மிக அதிகமாகக் குறைந்தது. இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நிலையின் அளவுக்கும் பிந்திய இடைவெளி ஹெப்பாரின் பிந்தைய நிலை கொழுப்புச்சிதைவு இயக்கத்திற்குமுள்ள தொடர்பு இக்கோளாறு இன்சுலின் பற்றாக்குறை சார்புடையதாக யிருக்கலாமெனத் தெரிவிக்கிறது. இன்சுலின் பண்டுவம் வழங்கப்பட்ட பல மாதங்களுக்குப் பிறகு பிளாசுமா டிரைகிளி சரைடு அளவுகள் குறையும்போது, ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கம் இயல்பு நிலைக்குத் திரும்புகிறது. இதுவரை அறியப்படாத காரணங்களினால், இக்கோளாறு

இன்சுலின் சிகிச்சை ஆரம்பித்த கொஞ்ச நாள்களில் நீங்குவதில்லை. 2–3 மாதங்கள் கழித்தே இயல்பான நிலையினை அடைகிறது. எலியின் இதயம் ஹெப்பாரின் கரைசல் கொண்டு அலம்பப்பட்டபோது, இதுபோன்று லைப்போப் புரத லைபேசு உயிர்நொதியின் இருநிலை வெளியீடு நிகழ்ந்தது.[154] நீரிழிவு எலிகளில் இரண்டாம் நிலையில், இந்த உயிர்நொதி வெளியீட்டில் குறையிருந்தது. இக்குறை இன்சுலின் பண்டுவத்தால் நிவர்த்திக்கப்பட்டது.

ஹெப்பாரின் வழங்கியபோது நீரிழிவுப் பிராணிகளிலும் [155, 156] மனிதர்களிலும்.[157] ஹெப்பாரின் பிந்தைய நிலை கொழுப்புச்சிதைவு இயக்கக் கோளாறின் ஒரு பகுதி கொழுப்புத் திசுக்களின் லைப்போப் புரத லைபேசின் கோளாறு சார்புடையதாக உள்ளது. பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவு நோயில், லைப்போ புரத லைபேசு அளவு, இயல்பான அளவு அல்லது உயர்ந்த அளவு பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு பெற்ற நீரிழிவற்றவர்களுடன் ஒப்பிடும்போது, குறைந்து காணப்படுகிறது.[157] கொழுப்புத்திசுக்களின் லைப்போப்புரத லைபேசு, பண்டுவம் பெற்ற நீரிழிவில் இயல்பாக இயக்கமுறுவதாகத் தோன்றுகிறது.[158] லைப்போப் புரத லைபேசு கோளாறு, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை ஆகியவை தோற்றுவிப்பதில் இன்சுலின் பற்றாக் குறையின் பங்கு பற்றிய மேலுமுள்ள ஆதாரம், இளமை கீடோஅமில நிலைக்குக் கூருணர்வினையுடைய நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இன்சுலின் சிகிச்சையை நிறுத்துவதால் நிகழும் விளைவுகளைப் பற்றிய ஆய்விலிருந்து பெறப்பட்டது.[159] இன்சுலின் பண்டுவத்தை நிறுத்திய 48 மணி நேரத்தில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகள் உயர்ந்ததுடன் ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கமும் தொடர்ந்து குறைந்தது.

**குடும்ப வழி பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையும், நீரிழிவும்**

நீரிழிவு நோயில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு போக்குவரத்தினை அளவிடுவதில் உள்ள சிக்கலின் ஒரு பகுதியானது,

பல நீரிழிவு நோயாளிகளில் இரத்தச் சர்க்கரை மிகுந்த நிலைக்காக வழங்கப்படும் மருத்துவம் லைப்போ புரத லைபேசுவின் கோளாறினை நிவர்த்தி செய்தாலும் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அதிகரித்த அளவு இம்மருத்துவத்தால் மாற்றமடையாமல் தொடர்ந்ததென்ற கணிப்பைப் பற்றியதாகும். இது தொடர்ந்த பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அதிகரித்த நிலை நீரிழிவினாலா? அல்லது தெரியப்படாத காரணங்களினால் நிகழும் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு செறிந்த நிலையிலா? என்பது கேள்விக்குரியதாகும். சில நபர்களிடம் கடைசி கீடோ அமில நிலை நிகழ்வு ஏற்பட்டு அல்லது லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறு மற்றும் இதனைத் தொடர்ந்த பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு செறித்த நிலை இவற்றுக்காகப் பண்டுவம் ஆரம்பிக்கப்பட்டு, போதுமான காலம் கடந்திருக்காது. மற்றவர்களின் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுத்த குடும்ப வழிவகை ஒன்று கூடியிருக்கலாம். ஏனெனில் இந்த நிலை நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் அடிக்கடி நிகழும் நிகழ்ச்சியாகத் தென்படுகிறது. மேலும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலைக்கு இரண்டாம் நிலைக் காரணங்களும் அடிக்கடி காணப்படுகிறது. ஒன்று அல்லது ஒன்றுக்கு மேற்பட்ட காரணங்கள் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகள் தொடர்ந்து அதிகரித்திருப்பதற்குப் பொறுப்பாகலாம்.

நீரிழிவும் மற்றும் குடும்ப வழி பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுத்த வகைகளும், அடிக்கடி ஒன்றுகூடி நிகழ்கின்றன. இவை இரண்டு தனிப்பட்ட நோய்க்கூறுகளாக இருப்பின் இவ்வாறு அடிக்கடி ஒன்றாக நிகழ வாய்ப்பில்லை.[160] இருப்பினும் இத்தகைய இணைவு உண்மையானதுதானா அல்லது இவர்கள் அதிகமான குறி குணங்களைப் பெற்றிருப்பதால் மருத்துவர்கள் இந்நோயாளிகளை விரும்பிப் பரிசோதிக்கிறார்களா என்பதனை அறிவது முக்கியமானதாகும். அல்லது பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அல்லது குளுகோசு அளவு மிகைத்திருப்பதால் மற்ற வளர்சிதை மாற்றப் பொருட்களும் மதிப்பீடு செய்யப்படுகிறதா என்பதையும் அறிய வேண்டும்.

இதுபற்றிய தற்போதைய ஆய்வுகள் வெளிப்படையான நீரிழிவும், பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையில், ஒரு ஜீன்வகையும் (குடும்ப வழி ஒன்று சேர்ந்த கொழுப்பு செறிந்த நிலை மற்றும் தனிப்பட்ட குடும்ப வழி டிரைகிளிசரைடு செறிந்த நிலை) இணைந்து தோன்றுவது மேலோட்டமான தென்றும், இது உண்மையானதல்லவென்றும் தெரிவிக்கின்றன.[161,162] வெளிப்படையான நீரிழிவும், குடும்பவழி பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையும் கொண்ட நோயாளிகளின் வயது முதிர்ந்த உறவினர்களைச் சோதித்தபோது நீரிழிவு நிகழ்ச்சி இத்தகைய உறவினர்களிடம் அதிகரித்திருந்தது. பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு இயல்பான அளவுடைய உறவினர் களிடம் நீரிழிவு நிகழ்ச்சி கொழுப்பு மிகுந்த உறவினர்களிடம் இருப்பது போல் ஒன்றாகவேயிருந்தது. கொழுப்பு மிகுந்த உற வினர்கள் அதிகரித்த நீரிழிவினைப் பெற்றிருக்கவில்லையாதலால் இந்த இரு நோய்க்கூறுகளும் தனித்தனியாகப் பிரிந்த நிலையில் இருக்க வேண்டும். பிறகு இவை மரபு வழியில் தனிப்பட்ட முறையில் பெறப்படுகின்றன. இக்குடும்பங்களின் குறி குணங் கள் காட்டும் நோயாளிகள், டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையின் குறிகுணமான வயிற்று வலியுடன் மருத்துவர்களை அணுகு கிறார்கள். இத்தகைய நோயாளிகளிடம் பண்டுவம் பெறாத நீரிழிவுத் தொடர்பான லைப்போ புரத லைபேசுக் கோளாறு குடும்ப வழி கொழுப்புக் கோளாறுடன் வினைபுரிந்தது. இக் கூட்டு குறிப்பிடும்படியான பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுத்த நிலையினை விளைவித்தது. இதனை வெளிப்படையான ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கப் பற்றாக்குறையுடைய இரு நபர்களில் இன்சுலின் மருத்துவத்தைத் தொடர்ந்து கோளாறு நிவர்த்திக்கப்பட்டதன் மூலம் மெய்ப்பிக் பட்டது. லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறுகள் இருப்பினும் ஒரு நோயாளி 4543 மி.கி/டெ.லி என்ற அளவில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு பெற்றிருந்தார். மற்றவர் 266 மி.கி/டெ.லி. பெற்றிருந்தார். இன்சுலின் மருத்துவத்தைத் தொடர்ந்து முதல் நோயாளியிடம் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு 453 மி.கி/ டெ.லி. அளவில் குறைந்தது. இவளுடைய உறவினர்களைப்

பரிசோதித்ததில் இவர்களும் இணைந்த குடும்ப வழி டிரை கிளிசரைடு மிகுந்தநிலை உடையவர்களாகயிருந்தனர். இரண்டாவது நோயாளியிடம் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு இயல்பு அளவுக்குக் (119 மி.கி/டெ.லி) குறைந்தது. பிளாசுமா கொழுப்புகள் ஐந்து முதிர்ந்த முதல்நிலை உறவினர்களிடம் இயல்பாகவிருந்தன. இதிலிருந்து இவர்கள் இணைந்த குடும்ப வழிப் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையைப் பெற்றிருக்கவில்லையென்பதை அறியலாம். குடும்பவழி கொழுப்புக் கோளாறுகளுடன் இத்தகைய உள்ளீட்டு வினைகள் மிக நுணுக்கமான லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறு (ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கக் குறையின் இரண்டாம் நிலை) கொண்ட நோயாளிகளிடம் காணப்பட்டன. அவர்களின் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகள் நீரிழிவற்ற பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த உறவினர்களிடம் உள்ள அளவுக்குக் குறைய பல மாதங்கள் நீரிழிவு மருத்துவம் தேவைப்பட்டது.[158]

## இரண்டாம் நிலைப் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையும், நீரிழிவும்

இரத்தச் சர்க்கரை மிகைத்த நிலை பெற்ற நோயாளி களில் இன்சுலின் பற்றாக்குறைக் காரணத்தைத் தழுவாத இரண்டாம் நிலைக் காரணங்கள் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுத்த நிலையில் காணப்பட்டது. இது போன்ற இரு கோளாறுகள் என மிகு எடையும், பிளாசுமா யூரியா மிகுந்த நிலையும் உணவுக்குப் பிறகு அளவிடப்படும் குளுகோசு ஏற்புத் திறனில் கோளாறினை விளைவிக்கின்றன[163] அல்லது இவை பட்டினி இரத்தச்சர்க்கரை அதிகரித்த நிலைக்கு முன்னேறச் செய்யும். இருப்பினும் இவை குளுகோசு ஏற்புத்திறன் மாறாத பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையுடன் இணைந்து காணப்படலாம்.[137, 164] இந்நோயாளிகள் உண்மையான நீரிழிவு பெற்றிருக்கிறார்களா இல்லையா என்பதை முடிவு செய்வது கடினமாகும். ஏனெனில் தற்போது நீரிழிவு நோய்க்கு ஜீன் குறியீடு இல்லை.

பெரும்பாலான நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இந்நோய் முதிர்ந்த வயதில் அடையாளம் காணப்படுகிறது. அநேக நோயாளிகள் மிகுஎடை கொண்டவர்களாக இருக்கிறார்கள். மிகுஎடையே அநேகமாக கல்லீரல், உணவுப்பாதை ஆகியவற்றின் டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தியினை[165] அதிகரித்து, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகளை உயர்த்தலாம். மிகுஎடையில் அதிகரித்துள்ள பிளாசுமா இன்சுலின் அளவுகளினால், பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தி மாற்றம் செய்யப்படுகிறது.[166,167] இது அநேகமாக பிளாசுமா குளுக்ககானினால் தடைசெய்யப் படுகிறது.[168] மிகு எடையுடன் இணைந்து காணப்படும் அதிகரித்த அடிமட்ட (மேலும் தூண்டப்பட்ட) இன்சுலின் அளவுகள் மிகு எடையில் குறைந்த இன்சுலின் கூருணர்வுக்குக் (இன்சுலின் எதிர்ப்புத்தன்மை) கணையம் காட்டும் எதிர்ச் செயலின் விளைவாகயிருக்கலாம், நிலையில்லாத எடை அதிகரிப்பு எதிர்ச்செயலின் விளைவாகயிருக்கலாம், நிலையில்லாத எடை அதிகரிப்பு அல்லது குறைவு, டிரைகிளிசரைடு மற்றும் இன்சுலின் ஆகியவற்றின் அதிகரிப்பு அல்லது குறைவுடன் ஒருபோகு தொடர்பு உடையதாக இருக்கலாம். மேலும், எடை இழப்பு பெற்ற நோயாளிகளைப் பரிசோதிக்கும்போது குறைந்த அளவு இன்சுலினும், டிரைகிளிசரைடும் பெற்றிருந்ததுடன் மிகக் குறைந்த அடர்த்தி டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தி வேகக் குறைவும் பெற்றிருந்தனர்.[169] குளுகோசு அளவுகளும் எடை மாற்றங் களுக்கு எதிர்ச்செயல் காட்டுவதால் இத்தகைய நோயாளி களிடம் அதிகரித்த குளுகோசு மற்றும் டிரைகிளிசரைடு அளவுகளுக்கிடையே அடிக்கடி நிகழும் தொடர்பு தீங்கு விளை விக்கும் காரணியான மிகுஎடையினால் விளைவதாகும்.[137,170] பிளாசுமா யூரியா செறிந்த நிலையுடன் ஒன்று கூடியுள்ள நாட்பட்ட குண்டிக்காய் நலிவு, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையினை விளைவிக்கும்.[164] மேலும் இந்நிலை நீரிழிவில் காணப்படுகிறது. பிளாசுமா யூரியா மிகைப்பு நிலையில் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கமும் மற்றும் நோயுற்ற குண்டிக்காயில் அநேகமாகக் குறைந்த இன்சுலின் சிதைவும் அதிகரித்த இன்சுலின் நிலையினை விளைவிக்கிறது. இதனால்

உள்ளுறுப்புகளின் டிரைகிளிசரைடு உற்பத்தி அதிகமாகிறது. பிளாசுமா யூரியா, மிகைப்பு டிரைகிளிசரைடு வெளிநீக்கக் கோளாறுடன் தொடர்புடையதாகயிருக்கலாமெனத் தெரிவிக்கப் பட்டது. இத்தகைய டிரைகிளிசரைடு வெளிநீக்க கோளாறு, லைப்போபுரத லைபேசுவின் கோளாறினால் வெளிப்படுத்தப் படலாம். நீரிழிவில் நிகழும் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிக்க நிலையின் மற்றுமொரு கோளாறு[171] குண்டிக்காய் அழற்சி நோய்க் கூறாகும். இந்நோயில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை, டிரைகிளிசரைடு மிகு உற்பத்தி காரணமாக விளையலாம் அல்லது லைப்போ புரத லைபேசு தொடர்பான வெளிநீக்கக் கோளாறினால் இது நிகழலாம். குண்டிக்காய் அழற்சிநோய்க் கூறில் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுதியும் காணப்பட்டது. நீரிழிவு நோயாளிகளில் காணப்படும் அதிகரித்த பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் அளவுக்கு இதுவும் ஒரு காரணமாக இருக்கலாம். கார்போஹைடிரேட் செறிவுமிக்க உணவுக்குப் பட்டினி பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடின் எதிர்ச்செயல், பண்டுவம் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் அல்லது மிதமான நீரிழிவு நோயாளி களிடமும் இயல்பான மனிதர்கள் மற்றும் நீரிழிவற்ற பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுதி நிலை பெற்ற நோயாளிகளிடம் இருப் பதைப் போல இருந்தது.[75,172]

**பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகைப்பு நிலை:-**

நீரிழிவு நோயில் கொலஸ்டிரால் போக்குவரத்து பற்றிய விபரம் மிகக்குறைவாக அறியப்பட்டுள்ளது. குடும்பவழி பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுந்த நிலை ஒரு ஜீன் அல்லது பல ஜீன்களின் கோளாறின் விளைவு என்பதனை உறுதிப்படுத்தும் வகையில் இது பொதுமக்களிடம் நிகழ்வதைவிட நீரிழிவாளர்களில் அடிக்கடி நிகழ்வதில்லையென்று தோன்றுகிறது.[173] பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிக்கநிலை நீரிழிவு நோயாளிகளில் சில குழுக் களில் அனேகமாக இரண்டாம் நிலைக் கோளாறுகளின் காரண மாக விளைவிக்கிறது. சில ஆய்வுகளில் இளமையான நீரிழிவு நோயாளிகள் இணைந்த பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை பெறாது, பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் அதிகரித்த நிலை

பெற்றிருந்தார்கள் என்பது தெரியவருகிறது.[37] அண்மையில் பெறப்பட்ட ஓர் ஆய்வு அறிக்கை, வாய்வழிச் சல்பனைல் யூரியா பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளையும் மற்றும் நீரிழிவற்ற கட்டுப்பாட்டு மனிதர்களையும் விட இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகள் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் அளவு மிகுதி நிலையைப் பெற்றிருந்தார்கள் எனத் தெரிவிக்கிறது.[174] இன்சுலின் பண்டுவம் பெற்ற இந்நீரிழிவு நோயாளிகளும் இளமையானவர்களாகவிருந்தனர். இந்நோயாளிகளில் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுதியின் காரணம் தற்போது விளங்கவில்லை. இன்சுலின் பண்டுவம் பெறும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் உணவில் கார்போஹைடிரேட் குறைந்தும் கொழுப்பு செறிந்துமிருப்பதால் அனேகமாக, பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுதி விளைந்திருக்கலாம். இந்த வாய்ப்பினைச் சோதிக்க வேண்டியுள்ளது. இன்சுலின் பெறும் நீரிழிவு நோயாளிகளே குண்டிக்காய்ச் சிதைவு நோய்க்கூறு தோன்றும்வரை நீண்டகாலம் நீரிழிவுடன் வாழ்கிறார்கள். இன்சுலின் பண்டுவம் பெறும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுந்த நிலை அதிகரித்த நிகழ்ச்சி, குண்டிக்காய்ச் சிதைவு நோய்க்கூறின் காரணமாக விளையும் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிக்க நிலையின் பங்கு என்பதனை நிருணயிக்கப்படவேண்டியுள்ளது.

**பிளாசுமா கொழுப்பு மிகுதியின் சிக்கல்கள்:**

நீரிழிவு நோயாளிகளிலும் மற்றும் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் கோளாறு உள்ளவர்களிலும் நிகழும் முதிர்ந்த கொழுப்புப்படிவிறுக்கம் பற்றி ஏற்கனவே விவரிக்கப்பட்டது. அதிகரித்த பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு, கொலஸ்டிரால் ஆகியவற்றின் செறிவுகள் நீரிழிவு நோயில் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிலையின் தோற்றத்தினைத் துரிதப்படுத்தும் பல காரணக்கூறுகளை வழங்குகின்றன. பிளாசுமா கொழுப்பு மிகுந்த நிலையின் அதிகரித்த அபாயங்கள் டிரைகிளிசரைடு மற்றும் கொலஸ்டிரால் அளவுகள் அதிகரிப்பதால் தொடர்ந்து நீடிக்கின்றன.

மற்றுமொரு குறிப்பிடும்படியான பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையின் அடிக்கடி நிகழும் சிக்கலானது வயிற்று வலி அல்லது கணைய அழற்சியாகும்.[175] நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கட்டுப்படுத்தப்படாத இரத்தச் சர்க்கரை செறிவுமிக்க நிலையில் கீடோ அமில நிலை பெறப்பட்டாலும் அல்லது பெறா விட்டாலும் இது நிகழ்கிறது. இச்சூழல்களில் தோன்றும் வயிற்றுவலி, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலையுடன் சார்புடையதாக இல்லாவிட்டாலும் இந்த இருகோளாறுகளும் ஒன்று சேர்ந்து எதிர்பாராத அடுக்கடுக்கு நிகழ்வாகத் தோன்று கின்றன. உணவிலிருந்து பெறப்படும் இரத்தக் கொழுப்புத் துகள்களுடன் (கைலோமைக்ரோன்கள்) வயிற்றுவலி தொடர் புடையதாக உள்ளதென்று தெரிகிறது டிரைகிளிசரைடு செறிவினையும், கைலோமைக்ரோன்களின் செறிவினையும் குறைக்கும் வழிமுறைகள் வயிற்றுவலி நிவாரணத்தை யும் அளிக்கிறது. இது வெடிக்கும் தோல் கொழுப்புத்திரளைப் (Xanthomata diabeticporum) போல் அதே வழியினைப் பின் பற்றுகிறது. இத்திரளையானது நாட்பட்ட பிளாசுமா கைலோ மைக்ரோன் செறிவுற்ற நிலையினைப் பிரதிபலிப்பதாக உள் ளது.[176] இது ஒரு வகையான தோலின் சிதைவாகும். இந்நிலை நீரிழிவு நோயாளிகளில் இன்சுலின் பயன்படுத்துவதற்குமுன் அடிக்கடி தோன்றுகிறது.[181]

இரவுப் பட்டினிக்குப்பிறகு பிளாசுமா கைலோமைக்ரோன் கள் நிலைத்துத் தொடர்வதற்கு ஏதுவான பிளாசுமா டிரைகிளி சரைடு செறிவுற்ற அளவுகளுக்கு ஒன்றுக்கும் அதிகமான காரணக் கூட்டுகள் தேவைப்படுகின்றன. இந்தப் பொதுவிதிக்கு விலக்கு களாக, குடும்ப வழி லைப்போ புரத லைபேசு பற்றாக்குறை, விரிந்த பீட்டா நோய், அனேகமாக காம்மா குளோபிலின் கோளாறுகளுடன் இணைந்த லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறுகள் ஆகியவை அமைந்துள்ளன. கணைய அழற்சியினை விளைவிக்கவல்ல உயர்ந்த அளவு பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு பெற்றிருக்கும் நிலையில் பலவகையான பிளாசுமா டிரைகிளிச ரைடு மிகுந்த நிலைகளின் உள்ளீட்டு வினை அனேகமாக எப் பொழுதும் காணப்பட்டது.[175]

நீரிழிவு நோயாளிகளில் நீரிழிவினைக் கட்டுப்படுத்தாத நிலையில் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு குறிப்பிடத்தக்க அளவு செறிவுமிக்க மற்றும் வயிற்றுவலி, குடும்ப வழி பிளாசுமா டிரை கிளிசரைடு மிகுத்த நிலையில் நிகழும் லைப்போ புரதலைப்பேசு கோளாறுக்குத் தொடர்புடையதாக உள்ளது. குறிப்பிடும்படி யாக உள்ள பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை மருத்து வம் வழங்கப்படாத நீரிழிவு மற்றும் ஈஸ்ட்ரோஜன் பண்டுவம் அல்லது அதிகரித்த ஆல்கஹால் உட்கொள்ளல் ஆகியவற்றின் கூட்டுக் காரணங்களினாலும் அனேகமாக நிகழலாம். எப்படி யிருப்பினும் கணைய அழற்சி ஏற்பட்டுவிட்டால் இன்சுலின் சேமிப்பு சுருங்கி கடுமையான இன்சுலின் பற்றாக்குறை விளை கிறது. இந்நிலையில், லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறு இன் சுலின் மருத்துவத்தால் சீர்செய்யப்பட, கால அளவு நீடிப்பதால் இத்தகைய நீரிழிவு நோயாளிகளைச் சிகிச்சை செய்வது கடின மாகும். கொழுப்பு மிகுந்த உணவு உட்கொள்ளப்பட்டவரிடம் அடுத்தடுத்து நிகழும் கணைய அழற்சி விளைகிறது. பல மாதங் கள் கொழுப்பு வறிய உணவினை உட்கொள்வதாலும், நீண்ட காலம் க்ளோஃபைப்ரேட் (Clofibrate) மருத்துவம் பெறுவதா லும், வயிற்றுவலி நிவாரணமடைந்து பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவுகள் குறைந்திடும்.[175]

**பிறப்பு வழி ஒட்டு மொத்தக் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறு (Congenital total lipodystrophy)**

பிறப்பு வழி ஒட்டு மொத்தக் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறு என்பது ஒருவகையான கொழுப்புச் சிதைவு நீரிழி வாகும். இந்த மாதிரியைப் பயன்படுத்தி இன்சுலின் எதிர்ப்புத் தன்மை, இன்சுலின் பற்றாக்குறை, பிளாசுமா டிரைகிளிசரை டின் வளர்சிதை மாற்றம் ஆகியவற்றுக்கிடையே உள்ள உறவு களை ஆராயமுடியும். இந்நோயானது பாலினமல்லாத குரோமோசோம் தழுவிய மரபுப் பண்பு தலைமுறை கடந்து தோன்றுமியல்புடைய நோயாகும் (autosomal recessive disease). இந்நோயில் பிறப்பிலிருந்து கொழுப்புத்திசு இல்லாதிருக்கிறது. இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கமும் குளுகோசு ஏற்புத்திறன்

கோளாறும் ஆரம்பத்திலிருந்து காணப்படுகிறது. இதனைத் தொடர்ந்து இரத்தக் குளுகோசு மிகைப்பும் மேலும் இந்நிலை இன்சுலின் பண்டுவத்தினை எதிர்க்கும் தன்மையும் நிகழ்கின்றன. கீடோ அமில நிலை மிக அரிதாகும். இந்நோய்க்கூறு மிகு எடையுடனும், இன்சுலின் எதிர்ப்பில் கடுமைக் குறைவுடனும், கூடிய வயதானவர்களிடம் தோன்றும் நீரிழிவைப் போன்று உள்ளது.

பிறப்பு வழி ஒட்டு மொத்தக் கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறு நோய்க்கூறில், பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த அளவுடன் காணப்படுகிறது. பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை மிகு நிலை தோன்றுவதற்கு முன் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு அளவில் அதிகரிப்பு தோன்றுகிறது. இது மிகு எடையில் தோன்றும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு வழிமுறை போல் உள்ள புற எல்லை இன்சுலின் எதிர்ப்புடன் உறவுடையதாகவிருக்கலாம். ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச்சிதைவு இயக்கம் இக்காலத்தில் இயல்பாக உள்ளது. பல இளவயது நீரிழிவு நோயாளிகள் அனேகமாக நிலையில்லாத பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு குறிப்பிடும்படியான மிகுந்த நிலையைப் பெற்றிருக்கிறார்கள். இந்நிலை குறிகுணங்களுடைய நீரிழிவு ஏற்படுவதற்கு முன் நிகழ்கிறது. இதற்குரிய காரணம் மிகவும் ஊகத்துக்குரியதாய் உள்ளது. 6 மாத வயதில் ஒரு நோயாளியின் சீரம் பால் போன்ற தோற்றமுடையதாகவும், வளர்ச்சி நிலையின் போது கொழுப்புத் திசுச் சேமிப்புக் கிடங்கில் கொழுப்புச் சேமிப்பு அதிகரித்தும் இருந்தது.[177] இந்த நோயாளியின் கொழுப்புத் திசுவின் கொழுப்புச் சேமிப்பில் தொல்லை இருப்பதால் இவரிடம் நிலையற்ற பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை தோன்றியிருக்கலாம்.

பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரித்தபிறகு, வெளிப்படையான ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கக் குறைவு பொதுவாக உள்ளது. இது கொழுப்பு வளர்சிதை மாற்றக் கோளாறின் போது சாதாரணமாக நிகழும் கூறானது கடுமையான நீடித்த பண்டுவம் பெறாத இரத்தச்சர்க்கரை

மிகுதியில் காணப்டும் ஹெப்பாரின் பிந்திய நிலை கொழுப்புச் சிதைவு இயக்கக் குறைவிலிருந்து வேறானது. ஏனெனில் இந்நோய்க்கூறின் பிஹெச்எல்ஏ (post heparin lipolytic activity) குறைவு இன்சுலின் மருத்துவத்திற்கு எதிர்ச்செயல் காட்டுவதில்லை. இந்நோய்க் கூறில் நிகழும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இதற்குக் காரணமாயிருக்கலாம். ஆகையால் இயக்கத்திற்குத் தேவையான இன்சுலின் செறிவுபோதுமானதாக இல்லாமலிருக்கலாம். மற்றுமொரு விளக்கமாவது சேமித்த டிரைகிளிசரைடு குறைவாகக் கொண்ட கொழுப்புத் திசுச்செல்கள் லைப்போ புரத லைபேசு உயிர்நொதி உற்பத்தி உள்ளீட்டுத் திறனை இழந்திருக்கின்றன.

**முடிவுகள்:**

பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை, மருத்துவம் பெறாத அல்லது இன்சுலின் குறைவு மீட்கப்படாத நீரிழிவு நோயில் சாதாரணமாக நிகழ்கிறது. இன்சுலின் பற்றாக்குறை ஆரம்பித்த மிக அண்மைக் காலத்தில், உள்ளுறுப்புக்களின் டிரைகிளிசரை உற்பத்தி அதிகரித்திருக்கலாம். இவ்வதிகரிப்பு, பிளாசுமா தனித்த கொழுப்பு அமிலங்கள் அதிகரித்து உள்ளுறுப்புக்களுக்குச் செல்வதால் நிகழலாம். இதன் விளைவாக கல்லீரலின் கொழுப்பு அளவு அதிகரித்து, பிளாசுமாவில் டிரைகிளிசரைடு செறிவுமிக்க மிகக் குறைந்த அடர்த்தி லைப்போ புரதச் செறிவு அதிகரிக்கிறது. நீண்டகால இன்சுலின் பற்றாக்குறை நிலையில், டிரைகிளிசரைடு சுரப்பு குறைகிறது. கொழுப்புத் திசுக்களின் லைப்போ புரத லைபேசு கோளாறு வளர்ச்சியுற்று, கோளாறு பெற்ற பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு வெளி நீக்கத்தையும் மற்றும் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு தொடர்ந்த செறிவுமிக்க நிலையையும் விளைவிக்கிறது.

குடும்பவழி கொழுப்புக் கோளாறில் இன்சுலின் பற்றாக் குறையும் இணைந்து காணப்படும்போது, பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு குறிப்பிடும்படியான மிகுந்த அளவுடன் ஒன்றுகூடிய கணைய அழற்சியும் தோல்களின் கொழுப்புத்திரள் வெடிப்பும்,

பிளாசுமா கைலோமைக்ரோன் செறிவுற்ற நிலையும் தோன்று கின்றன.

இன்சுலின் பண்டுவத்தைத் தொடர்ந்து லைப்போ புரத லைபேசின் கோளாறு இயல்பான நிலைக்குநிவர்த்திக்கப் படுகிறது. தொடர்ந்து நீடிக்கும் பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடு மிகுந்த நிலை, சுயேச்சையாக குடும்ப வழி கொழுப்புக் கோளாறினால் விளையலாம் அல்லது நீரிழிவு மக்களின் உயர்ந்த பிளாசுமா டிரைகிளிசரைடுக்கும் இரண்டாம் நிலை காரணிகளான மிகுஎடை, பிளாசுமா யூரியா மிகுந்த நிலை அல்லது குண்டிக் காய்ச் சிதைவுக் கோளாறு போன்றவற்றால் விளையலாம்.

அரிதாக, சில நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பிளாசுமா கொலஸ்டிரால் மிகுந்த நிலை காணப்படுகின்றது. இதற்குரிய காரணம் தற்போது ஊகம் செய்யப்படுவதாக உள்ளது.

## REFERENCES


1. Marks, H.H., Amer. J. Public Health., *55*, 416 (1965).
2. Hayward, R.E., Lucena, B.C., J. Inst. Actuaries, *91*, 286 (1965).
3. National Heart and Lung Institute., Arteriosclerosis (Bethesda, Mary land) National Institute of Health. A report) (1971).
4. Sipeastein, M.D., Adv. Metab. Dis., (Suppl.2) 349 (1973).
5. Strandness, D.G., Priest, R.E., Gibbons, G.E., Diabetes, *13*, 366 (1964).
6. Blottner, H., New. Engl. J. Med., *203* 709 (1930).
7. Nathanson, M.H., Amer. J. Med. Sci., *183*, 495 (1932).
8. Robbins, S.L., Tucker, A.W., New Engl. J. Med., *231*, 865 (1944).
9. Stearns, S., Schlosinger, M.J., Rudy. A., Arch, Int. Med., *80*, 463 (1947).
10. Dawson, B.J., Bell, E.T., Arch. Pathol., *48*, 105 (1949).
11. Liebow, I.M., Hellersterin, H.K., Miller M. Amer, J. Med., *18*, 438 (1955).
12. Breithaupt D.J. Leckie; R.B. Con. Med. Ass. J. *85* 299 (1961).
13. Levine, S.A., Medicine, 8, 245, (1929).
14. Master, A.M., Dack, S., Jaffe, H.L., Arch. Int. Med., *64*, 767 (1939).

15. Aarseth, S., Acta Med., Scand., (Suppl.) 281, (1953).

16. Bartels, C.C., Rullo, F.R., New Engl. J. Med., *259*, 633 (1958).

17. Sievers, J. Blomquist, G. Biorck, G, Acta Med. Scand., 169, 95 (1961).

18. Fabrykant, M. Gelfand, M.L., Amer. J. Med. Sci 247 665 (1964).

19. Conrad, M.C., Circulation, *36*, 83 (1967).

20. Datey, K.K., Nanda, N.C., New Engl. J. Med., *276*, 262 (1967).

21. Bailey, R.R., Beavan, D.W., Austr. Ann. Med., *17*, 312 (1968).

22 Wood, P., Diseases of the Heart and circulation (London: Eyre and Spottiswoode) (1968).

23. Pyke. D.A., Postgrad. Med. J. *44* 966 (1968).

24. Jakobson, T., Kahanpaa, A. Maenpaa, V.J., Acta Med. Scand., *184* 45, (1968).

25. Soler, N.G., Pentecost, B.L., Bennett, M.A., Fitzgerald, M.G., Lamb, P., Malins, J.M., Lancet, *i*, 475 (1974).

26 Mitchell, J.R.A. Schwartz, C.J., Arterial Disease (Oxford: Blackwell) (1965).

27. Wahlberg, F., Thomasson, B., Carbohydrate Metabolism and its Disorders (1968).

28. Wahl Berg. F, Acta Med. Scand, *180*, (Suppl. 453). (1966).

29. Heinle, R.A., Levy, R.I., Fredrickson, D.S., Gorlin, R., Amer. J.Cardiol., 24, 178 (1969).

30. Falsetti, H.L., Schnata., J.D., Greene, D.G., Bunell, I.L., Chest, 58, 111 (1970).

31. Mainland, D., Amer. Heart J., *45*, 644 (1953).

32. Le Compte, P.M., J. Chron, Dis., *2*, 178 (1955).

33. Garcia, M.J., Mcnamara, P.M., Gordon, T., Kannel, W.B., Diabetes, *23*, 105 (1974).

34. Ostrander, L.D., Francis, T., Hayner, N.S., Kjelsberg, M.O., Epsterm, F.H., Ann. Int. Med., 62, 1188 (1965).

35. Epsterin. F.H., Proc. Roy. Soc., Med., 60, 56 (1967).

36. Keen, H., Jarrett, R.J., Adv. Metab. Disorders (Suppl.2) 3 (1973).

37. Pell, S. D'Alonzo, C.A., J. Amer. Med. Ars., *214*, 1833 (1970).

38. Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott. H.G., Bierman, E.L., Motulsky, A.G., J. Chin. Invest., *52*, 1533 (1973).

39. Roberston, W.B., Strong, J.P., Lab. Invest., *18*, 538 (1968).

40. Ricketts, H.T., Amer. J. Med., *19*, 933 (1955).

41. Bradley, R.F., Bryfogle, J-W., Amer. J. Med., *20*, 207 (1956).

42. Downie, E., Martin., F.I.R., Diabetes, *8* 383 (1959).

43. New M.I., Roberts, T.N., Bierman, E.L., Reader, G.G., Diabetes, *12*, 208 (1963).

44. Reinheimer, W, Bliffen, G., Mccoy. J. Wallace, D, Albrink, M.J., Amer, J. Clin. Nutr., *20*, 986 (1967).

45. University group Diabetes Program Diabeter, *19* (Suppl. 2) (1970).

46. Schor, S.S., Amer. J. Med., *55*, 727 (1973).

47. Keen, H., Jarrett, R.J. Ward, J.D, Fuller. J.H., Adv. Metab. Disorders, (Suppl.2) 521.

48. Passikivi, J-, Adv. Metab. Disorders, (Suppl. 2) 533 (1973).

49. Izagournis, M., Reynertson, R. Ann. Int. Med., *76*, 587 (1972).

50. Carlson, L.A., Bottiger, L.E., Lancet, *i* 865 (1972).

51. Gossain, V.V., Ahuja, M-M S., Amer. J. Clin. Nutr., *20*, 834 (1967).

52. Santen, R.J., Willis, P.W., Fajans S.S. Arch. Int. Med., 130, 833 (1972).

53. Ostrander, L.D., Neff, B.J., Block, W.D., Francies, T., Epsterin, F.H., Ann. Int. Med., *67*, 34 (1967).

54. Lowy, A.D., Barach, J.H., Circulation, *17*, 14 (1958).

55. Society of Actuaries, Build and Blooc Presure study, (1959).

56. Keys, A., Aravanis, C., Blackburn, H., Van Buchem, F.S.P., Buzino, R. Diordijevic, B.S., Fidanza, F., Karvonen, M.J., Menotli, A., Puddo, V., Taylor, H.L., Ann. Int. Med., 77, 15 (1972).

57. Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D., Jr., Diabetes, *20*, 664 (1971).

58. Montoye, H.J., Epsterin, F.H., Kidsperg, M.O., Amer, J.Clin. Nutr., *18*, 397 (1966).

59. Kannel, W B., Brand, N., Skinner, J.J., Dawber, T.R., Mc Namara, P.M., Ann. Int. Med., 67, 48 (1967).

60. Pyke, D.A., Please, N.W., J. Endocrinol, 15, XXVI (1957).

61. Nestel, P.J., Whyte, H.M., Goodman, D.S., J.Clin. Invest., *48*, 982 (1969).

62. Miethimen, T.A., Circulation, *44*, 842 (1971).

63. Chiang, B.N., Perlman, L.V., Epsterin, F.H., Circulation, 39, 403 (1969).

64. Veterans Administration Co-operative study Group on Antihypertensive Agents. J. Amer. Med. Arss., *202*, 1028 (1967).

65 Veterans Administration Co-operative study Group on Antihypertensive agents. J.Amer. Med. Arss., *213*, 1143, (1970).

66. Kannel, W.B., Castelli, W.P., Mc Namara, P.M., McKee, P.A., Feinleib, M., New Ongl. J.Med., *287*, 781 (1972).

67. Goldenberg, S., Alex, M., Blumenthal, H.T., Diabetes, I 98 (1958).

68. Epsterin, F.H., Circulation, *36*, 609 (1967).

69. Keen, H., Rose, G., Pyke, D.A., Boyns, D., Chlouverakis, G., Mistry, S., Lancet, *ii*, 505 (1965).

70. Pyke, D.A., Diabetes and its Biochemical Basis, 506 (1968).

71. Freedman, P., Moulton, R., Spencer, A.G., Quart. J.Med., N.S., *27*, 293 (1958).

72. Karlefors, T., Acta Med. Scand., (Suppl. 449) 45 (1966).

73. Albrink, M-J. Lavietes, P.H., Man E.B., Ann. Int. Med., *58*, 305 (1963).

74. Ahrens, E.H., Hissch, J., Octte, K., Earquhar, J.W., Stein, Y., Irans, Ars. Amer, Phys, *74* 134 (1961).

75. Bierman, E.L., Hamlin J.T., Diabetes, *10*, 432 (1961).

76. Stone, D.B., Connor, W.E., Diabetes, *12*, 127 (1963).

77. Antonis, A., Bersohn, I- Lancet, *i* 3 (1961).

78. Schlierf, G. Reinheimer, W., Storsberg, V., Nutr. Metab., *13* 80 (1971).

79. Brunzell, J.D., Lerner, R.L., Hazzard W.K., Porte, D., Jr. Bierman, E.L., New Engl. J. Med., *284*., 521 (1971).

80. Brunzell, J.D., Lerner, R.L., Porte, D., Jr., Bierman, E.L., Diabetes, *23*, 138 (1974).

81. Porte, D., Jr. Bagdade, J.D., Ann. Rev. Med., *21*, 219 (1970).

82. Bagdade, J.D., Bierman, E.L., Porte, D. Jr., J. Clin. Invest., *46* 1549 (1967).

83. Jackson, W.P.U., Van Miegbem, W., Keller, P., Lancet, *i* 1040 (1972).

84. Reaven, G.M., Defsky, J-, Farquhar, J.W., Lance, *i* 1247 (1972).

85. Grodsky, G.M., Diabetes, *14*, 396 (1965).

86. Pearson, M.J., Martin, F.I.R., Diabetologia, *6*, 581 (1970).

87. Heding, L.G, Diabetologia, *8*, 260 (1972).

88. Nakagawa, S., Nakayama, H., Sasaki, T., Yoshino, K., Yu. Y.Y., Shinosaki, K., Aoki, S., Mashimo, K., Diabetes, *22*, 590 (1973).

89. Perters, N, Hales, C.N., Lancet, *i* 1144 (1965).

90. Nikkila, E.A., Miettinen, T.A., Vesenne, M.R., Pelkonen, R., Lancet, *ii*, 508, (1965).

91. Izagournis, M., Chiles, R., Ryan, J.M., Skillman, T.G., Circulation, *38*, 1156 (1968).

92. Sloan, J.M., Mackay, J.S., Sheridan, B., Diabetologia, *7*, 431 (1971).

93. Duff, G.L., McMillan, G.C., J.Exp. Med. *89*, 611 (1949).

94. McGill, H.G., Holman, R.L., Proc. Soc., Exp. Biol, Med., *72*, 72 (1949).

95. Euff, G.L., Brechin, J.H., Finkelsterin, W.E., J. Exp. Med., *100*, 371 (1954).

96. Cook, D.L., Mills, L.M., Green, O.M., J. Exp. Med., *99*, 119, (1954).

97. Pierce. F.J., Circulation, *51* 401 (1952).

98. Kalant, N., Harland, W.A., Can. Med. Ars. J., *84*, 251 (1961).

99. Wilson, R.B., Martin, J.M., Hartroff, W.S., Diabetes, *16*, 71 (1967).

100. Matsuda, I., Kalant, M., Diabetes, *15*, 604 (1966).

101. Wilson, R.B., Martin, J.M., Hartroft, W.S., Diabetes, *18*, 225 (1969).

102. Foster, D.W., Sipersterin, M.D., Amer. J. Physiol., *198*, 25 (1960).

103. Wertherimer, H.E., Bentor, V., Circulation Res., *9* 23.

104. Mulcahy, P.D., Winegrad, A.I., Armer. J. Physiol., *203*, 1038 (1962).

105. Unutia, G., Beavan, D.W., Cahill. G.F., Metabolism, *11*, 530 (1962).

106. Mahler, R.F., Quart, J. Med., N.S., *34*, 484 (1965).

107. McGill, H.C., Jr. (1968). Lab. Invest., *18*, 560 (1968).

108. Parker, F., Amer, J. Pathol., *36*, 19 (1960).

109. Geer, J.C., Mc Gill, H.C., Strong, J.P., Amer, J. Pathol., *38*, 263 (1961).

110. Haust. M.D., More, R.H., Evdution of the Atherosclerotic Plaque, *51* (1963).

111. Daoud, A., Jarmolych, J-, Zumbo, A., Fani, K-, Exp. Molec. Pathol., *3* 475 (1964).

112. Adams, C.W.M., Atherogenesis : Initiating factors, *5* (1973).

113. Ross, R., Glanset, J.A., Science, *180*, 1332 (1973).

114. Bierman, E.L., Sterin, O., Sterin, Y., Circulation Res, *35*, 136 (1974).

115. Kramsch, D.M., Hollander, W., J-Clin. Invest. *52*, 236 (1973).

116. Bierman, E.L., Eisenberg, S., Sterin, O., Sterin, Y., Biochim., Biophys. Acta, *329*, 163 (1973).

117. Gabbay, J.H., New Engl. J.Med. *288*, 831 (1973).

118. Clements, R.S., Jr. Morrison, A.D., Winegrad, A.I., Science, *166*, 1007 (1969).

119. Morrison, A.D., Cements, R.S., Winegrad, A.I., J.Clin, Invest., *51*, 3114 (1972).

120. Stout, R.W., Bierman, E.L., Ross, R., Circulation Res., *36*, 319 (1975).

121. Stout, R.W., Lancet, *ii*, 702 (1968).

122. Stout, R.W., Lancet, *ii* 467 (1969).

123. Stout, R.W., Buchanan, K.D., Vallence - Owen., J., Diabetologia, *8*, 398 (1972).

124. Stamler, J., Pick, R., Katz, L.N., Circulation Res., *8*, 572 (1960).

125. Stout, R.W., But, Med. J., *3* 685 (1970).

126. Renold, A.E., Gonet, A.E., Stauffacher, W., Jean. renand, B-, Prog. Biochem. Pharmacal., *4*, 363 (1968).

127. Stout, R.W., Vallance - Owen, J-, Quart. J.Med., *43*, 145 (1974).

128. Oakley, W.G., Pyke, D.A., Tattersal, R.B., Watkins, P.J. Quart, J.Med., 43, 145 (1974).

129. Ross, R., J.Cell., Biol., *50* 172 (1971).

130. Wolinsky, H.. Circulation Res. *32*, 543 (1973).

131. Thannahauser, S.J., Diseases of the Intracellular Lipid Metabolism 3rd Edition. 296 (1958).

132. Man. E.B., Peters, J.P., J.Clin. Invest., *14*, 579, (1935).

133. Gofman. J.W., Delalla. O., Glazier, F., Freeman. N.K., Nichds, A.V., Shisower, B., Jamplin, A.R., Plasma, *2*, 413 (1954).

134. Wilson, D.E., Schreibman, P.H., Day, V.C., Arky R.A., J. Chron. Dis., 23, 501 (1970).

135. Belknap, B.H., Bagdade, J.D., Amaral J.A.P., Bier. man, E.L., Tol butamide, After Ten years, 171 (1967).

136. Bagdade, J-D., Porte, D., Jr. and Bierman E.L., New Eng. J. Med., *276*. 427 (1967).

137. Bierman. E.L., Porte, D., Jr!, Ann, Int. Med. *68*, 726 (1968).

138. Christensen, N.J., Diabetes, *23*, 1 (1974).

139. Balarse, E.O., Bier, D.M., Havel, R.J., Diabetes, *21*. 280 (1972).

140. Woodside, W.F., Heimberg, M., Israel J, Med. Sci., *8*, 309 (1972).

141. Missner, W.A., legg, M.A., Joslin's Diabetgs Mellitus, 11th Ediction 179 (1971).

142, Basso, L.V., Havel, R.J., J. Clin. Invest., 49 537 (1970)

143. Reaven, E.P., Reaven. G.M., Diabetes, *23*, (Suppl. 1) 346 (1974).

144. Gross. R.C. Carlson. L.A., Diabetes. *17*, 353 (1968).

145. Porte, D. Jr., Arch. Int. Med., *123*, 252 (1969).

146. Bolzano, K., Sandhofer, F., Sailer, S., Braunsteriner, H., Horm. Metab. Res., *4*, 446 (1972).

147. Nikkila, E.A., Kekki, M., Metabolism. *22* 1 (1973).

148. Nikkila, E.A., Kekki, M., Acta Med., Scand., *190*, 49 (1971).

149. Lewis, B., Mancini. M., Mattock. M., Chart. A., Fraser, T.R., Eur. J., Clin. Invast., *2*, 445 (1972).

150. Brunzell. J.D., Hazzard. W.R., Porte, D. Jr., Bierman, E.L., J. Clin. Invest., *52.*, 1578 (1973).

151. Blanchette - Mackie, E.J., Scow, R.O., J.Cell. Biol., 51, 1 (1971).

152. Wilson, D.E., Schreibman, P.H., Arky, R.A., Diabeter, *18*, 562 (1969).

153. Brunzell, J.D., Porte, D., Jr. Bierman E.L., Reversible abnormalities in Post-Hepanin lipolytic Activity and hypertrigly ceridemia in diabetes (1975).

154. Aktin, E., Meng. H.C., Diabetes, *21*, 149 (1972)

155. Schnatz., J.D., Williams, R.H., Diabetes, *12*, 174 (1963).

156. Pykalisto, O., Regulation of Adipose Issue Lipoprotein Lipase by free fatty acids. (Thesis, University of Helsinki, Finland) (1970).

157. Pykalisto, O.J., Smith, P.H., Bierman, E.L., Brunzell, J.D., Diabetes, (Suppl. 1) 348 (1974).

158. Persson, B., Acta, Med. Scand., *193*, 457 (1973).

159. Bagdade, J.D., Porte, D., Jr., Bierman, E.L., Diabetes, *17*, 127 (1968).

160. Fredrickson, D.S., Levy, R.I., Metabolc Basis of Inheited Disease, 3rd edition, 598 (1972).

161. Goldstein, J.L., Hazzard, W.R., Schrott, H.G., Bierman, E., Motulsky, A.G., J.Clin, Invest., *52*, 1544 (1973).

162. Brunzell, J.D., Hazzard, W R., Motulsky, A.G., Bierman, E.L., Diabetes, *23*, (Suppl. I) 351 (1974).

163. Albrink, M.J., Davidson, P.C., J. Lab. Clin, Med., *67* 573 (1966).

164. Bagdade, J.D., Porte, D.Jr. Bierman, E.L., New Engl. J. Med., *279*, 181 (1968).

165. Robertson, R.P., Gavereski, D.J., Henderson J.D., Porte, D., Jr. Bierman, E.L., J. Clin. Invest., *52*, 1620 (1973).

166. Topping, D.L., Mayes, P.A., Biochem. J., *126*, 295 (1972).

167. Reaven, G.M., Lerner, R.L., Stern, M.P., Farquhar, J.W., J. Clin. Invest., *46*, 1756 (1967).

168. Eaton, R.P., Schade, D.S., Lancet, *i* 973 (1973).

169. Defsky, J, Reven, G.M., Farquhar, J.W., J. Clin Invest., *53*, 64 1974).

170. Davidson, P.C., Albrink, M.J., Metabolism, *14*, 1059 (1965).

171. Kekki, M. Nikkila, E.A., Eur, J. Clin. Invest., *1*, 345 (1971).

172. Belknap, B.H., Amaral, J. A.P. Bierman, E.L., Tolbutamide- After Ten Years, 159 (1967).

173. Fredickson, D.S., Levy, R.I., Metabloic Basis of Inherited Disease, 3rd ediction, *275* (197[illegible]).

174. Schofield, G., Binge, C., Miller, J.P., Kessler, G., Santiago, J., Diabetes, *23* 827 (1974).

175. Brunzell, J.D., Schrott, H.G., Trans. Ass. Amer. Physins., *86*, 245.

176. Parker, F., Bagdade, J.D., Odland, G.F., Bierman, E.L., J.Clin. Invest. *49*, 2172 (1970).

177. Brunzell, J.D., Shankle, S.W., Bethune, J-E., Ann. Int. Med., *69*, 501 (1968).
Havel, R.J., Basso, L.V., Kane, J.P., Clin. Res., *15*, 48 (1967).

# 9. சினால்புமினின் (Synalbumin) இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் (Antagonism)

நீரிழிவு நோய், கணைய பீட்டா செல்களின் செயலிழப்பால் விளைகிறதென்று பலர் நம்புகிறார்கள்.[1-3] இருப்பினும் கடந்த 30 ஆண்டுகளில் 3 முக்கியக் கருத்துக்கள் உறுதிப் படுத்தப்பட்டுள்ளன.

1. பல நீரிழிவு நோயாளிகளுக்குக் கணையம் நீக்கப்பட்ட மனிதர்களுக்குத் தேவைப்படும் இன்சுலின் அளவைவிட, அதிகரித்த அளவில் இன்சுலின் தேவைப்படுகிறது.[4-6]

2. நீரிழிவு நோயாளிகளின் கணைய வடிவமைப்பில் காணப்படும் மாற்றங்கள் உயிர் வேதியியல் கண்டுபிடிப்புகளை விளக்குவதாக இல்லை.[7-10]

3. நீரிழிவு நோயாளிகளின் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவுகளை உயிரியல் அல்லது தடை காப்பு முறைகள் கொண்டு மதிப்பிடும்போது இதன் அளவுகள் இயல்பாக அல்லது அதிகரித்துக் காணப்படுகின்றன.[11-15]

அடிப்படைக்கோளாறு கணையத்தில் இருப்பதில்லை. ஆனால், வெளிப்புறத்தில் உள்ள இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கப் பொருளினால் விளையலாம் என்ற கோட்பாட்டுடன் மேலே கூறப்பட்ட கருத்துக்கள் இசைவதாக உள்ளன. இந்தச் சூழல்களை எலிகளின் இடையீட்டுச் சவ்வுத்திரை முறைகொண்டு உடல் வெளிச் சோதனைகள் மூலம்[16] பரிசோதிக்க முடியும்.

**அடிப்படை ஆய்வுகள்:**

பிரித்தெடுக்கப்பட்ட எலிகளின் இடையீட்டுச் சவ்வுத் திரையில், குளுகோசு பயன்பாட்டினையும் மற்றும் கிளைகோசன் உற்பத்தியினையும், இன்சுலின், சிறு அளவில் சேர்க்கும்போது, அதிகரிக்கிறது.[16] மேலும் அடைகாப்புக் கலவைக்கூறிலுள்ள இன்சுலின் செறிவுக்கும் இடையீட்டுச் சவ்வுத்திரையின்

குளுகோசு வளர்சிதை மாற்றத்தில் இதன் விளைவுக்கும் அளவு அடிப்படையிலான உறவிருப்பதாக அறியப்பட்டது.[17,18]

மிகக் கடுமையான பரிசோதனைச் சூழல்களை அமைப்பதன் மூலம், நீர்மப்படுத்தப்படாத பிளாசுமாவினை பயன்படுத்துவதன் மூலமும் பிளாசுமா இன்சுலின் இயக்கத்தையும் அல்லது நீர்மப்படுத்தாத பிளாசுமாவில் திறன்மிக்க இன்சுலின் செறிவையும் (அதாவது ஒருநிலையில் இன்சுலின் மற்றும் இரத இன்சுலின் இயக்கமுள்ள பொருள்களின் இயக்கங்களின் கூட்டு அளவுகளையும் மற்றுமொரு நிலையில் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயங்கிகளின் அளவுகளையும்) இம்முறைகொண்டு அளவிடலாம்.[19,20]

இருவகையான விரிந்த குழுக்களில் அடங்கிய நோயாளிகள் உண்மையான நீரிழிவினால் துன்பப்படுகிறார்கள். முதல் வகை நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு இன்சுலின் பண்டுவம் தேவைப்படுகிறது. இது வழங்கப்படாவிட்டால் இவர்கள் எடை இழந்து கீடோ அமில நிலையைப் பெறுகின்றனர். இரண்டாம் வகை நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு இன்சுலின் பண்டுவம் தேவையில்லை. இவர்கள் கீடோ அமில நிலையினை அடைவதில்லை. இந்நிலை நுண்ம அழற்சியினால் விளையலாம். இந்நிலையைப் பெற்றவர்கள் வழக்கமாக மிகுஎடை கொண்டவர்களாகயிருக்கிறார்கள். இவர்கள் நீரிழிவு நோயிலிருந்து சக்திக் குறைவு அல்லது கார்போஹைடிரேட் குறைவான உணவைக் கொள்ளும் போது நலம் பெறுகிறார்கள். உயிரியல் இன்சுலின் இயக்கம் இத்தகைய மிதமான மிகுஎடை கொண்ட நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் காணப்பட்டது. பட்டினி நிலையில் இன்சுலின் அளவு இயல்பான மனிதர்களின் அளவைவிடச் சற்று மிகுந்திருந்தது.[11,21]

கல்லீரல் அல்லது கணையத்திலிருந்து இன்சுலின் சுரப்புத் திறன், வாய்வழி குளுகோசுக்கு இன்சுலின் எதிர்ச்செயலை மதிப்பிட்டு, விளக்கப்பட்டது. மிகு எடை நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கும் மற்றும் இயல்பான மனிதர்களுக்கும் 50

கிராம் குளுகோசு வழங்கி ஒரு மணிநேரத்திற்குப் பிறகு பிளாசுமாவில் இன்சுலின் அளவு அறியப்பட்டது. உடல்வெளிச் சோதனைகளில் இந்த இருவகை மனிதர்களில் பிளாசுமாக்களுக்கும் இன்சுலினைச் சேர்த்திடும்போது இதன் முழுமையான இயக்கம் பெறப்பட்டது. இதிலிருந்து இந்த வகையான பிளாசுமாக்களுக்கு அளவிடக்கூடிய எதிர்ப்பு இயக்கம் இல்லையென்பதை உணரலாம்.

ஆனால் அளவிடக்கூடிய இன்சுலின் இயக்கம், கீடோ அமில நிலைத் தோற்றத்தைத் தடை செய்ய இன்சுலின் தேவைப்படும் பண்டுவம் பெறாத இரத்தச் சர்க்கரை சீர்செய்யப் படாத முதல்வகை நோயாளிகளிடம், பெறப்படவில்லை. 70 யூனிட் அளவுள்ள இன்சுலினை ஊசிமூலம் வழங்கி ஒருமணி நேரத்திற்குப் பிறகு இரத்தம் எடுத்துச் சோதனை செய்ததில் இதே நிலை காணப்பட்டது. மேலும், இத்தகைய பிளாசுமாவுடன் உடல்வெளிச் சோதனைகளில் இன்சுலினைச் சேர்த்த போது சேர்க்கப்பட்ட இன்சுலினின் இயக்கம் வெகுவாகக் குறைந்தது. இக்குழுவிலுள்ள நோயாளிகளுக்குப் போதுமான இன்சுலின் வழங்கி நோயினைக் கட்டுப்படுத்தும்போது அல்லது முதல் தடவையாக இன்சுலின் வழங்கி இரத்தச் சர்க்கரையினைச் சோதனைக்கு முன் உடலியக்க அளவுக்குச் சீர் செய்யும்போது அனேகமாக, பிளாசுமா இன்சுலின் இயக்கம் இயல்பாக இருந்தது.

மேலும், சேர்க்கப்பட்ட இன்சுலின் தடைசெய்யப்படவில்லை.[11] இத்தகைய ஆரம்பக் கணிப்புகள் உயிர்வாழ இன்சுலின் தேவைப்பட்ட மருத்துவம் பெறாத நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் உறுதி செய்யப்பட்டன.[22]

இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் நடத்தப்பட்ட ஆரம்ப ஆய்வுகள், இந்நோயாளிகளுக்கு இவர்களுடைய பிளாசுமாவில் காணப்படும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கப் பொருளைக் கடப்பதற்கு இன்சுலின் தேவையென்றும் இந்தப்பொருள் எதிர்ப்புப் பொருள் (antibody) இல்லையென்றும் தெரிவிக்கின்றன.

**பிளாசுமா ஆல்புமின் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம்:**

எலி இடையீட்டுச் சவ்வுத்திரை உருப்படிவத்தினைப் பயன் படுத்தி இன்சுலின் இச்சவ்வுகளில் குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சலை முடுக்கும் திறன் பெற்றிருப்பதால் பிளாசுமா அல்லது சீரப்பகுதி களின் விளைவுகளை மதிப்பிட முடியும். பிளாசுமாப் புரதங்கள் பல்வேறு பகுதிகளாகப் பிரிக்கப்படும்பொழுது, இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம், பிளாசுமா ஆல்புமின் புரதக்கூறில் காணப்பட்டது. இது சினால்புமின் (Synalbumin) என அழைக்கப்படுகின்றது.[23] பிளாசுமாவின் உடல் இயக்க அளவான 3.5–5.5% செறிவில் நீரிழிவு நோயாளிகளின் ஆல்புமினும், இயல்பான மனிதர்களின் ஆல்புமினும் 1000 மைக்ரோ யூனிட்/மி.லி. என்ற அளவில் சேர்க் கப்பட்ட இன்சுலின் விளைவுகளைத் தடைசெய்தன. 1.25% ஆல்புமின் செறிவில் நீரிழிவு நோயாளிகளின் ஆல்புமின் இன்னும் உயர்ந்த இன்சுலின் எதிர் இயக்கம் பெற்றிருந்தது (சினால்புமின் உள்ளது). ஆனால் இயல்பான பிளாசுமாவில் இந்த இயக்க மில்லை (சினால்புமின் இல்லை).

இயல்பான மனிதர்களிடமிருந்து பெறப்பட்ட மொத்தப் பிளாசுமாவில் உள்ள ஆல்புமினின் எதிர்ப்பு இயக்கம் கணையத் திலிருந்து போதுமான அளவு சுரக்கப்படும் இன்சுலினால் மூடி மறைக்கப்படுகிறது. மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகளிலிருந்து பெறப்படும் மொத்தப் பிளாசுமாவில் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் இல்லாவிட்டாலும் இதிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட ஆல்புமின் கூறில் இந்த இயக்கத்தை ஆய்வது ஆர்வம் நிறைந்த தாகும். இதே நேரத்தில் நீரிழிவு மறைந்திருக்கும் நோயாளிகள் அல்லது நீரிழிவு நோயின் முந்தைய நிலையிலுள்ள நோயாளி களின் பிளாசுமாவிலிருந்து ஆல்புமின் பிரித்தெடுக்கப்பட்டது. ஜேக்சன் என்பவர் நீரிழிவு முந்தைய நிலை என்பது நீரிழிவு நோய் வெளிப்படையாக குறிகுணங்களுடன் வெளிப்படுவதற்கு முன்புள்ள காலம் என்றும், இந்நிலையில் மறைந்துள்ள கோளாறு உள்ளதென்றும் சில குறிப்பிட்ட சூழல்களில் இது வெளிப்படை யாகத் தோன்றுமென்றும் தெரிவித்துள்ளார்.[24]

மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகள் மற்றும் நீரிழிவு முந்தைய நிலை நோயாளிகள் ஆகியவர்களின் பிளாசுமாவிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட ஆல்புமின் கூறுகள் 1.25% என்ற செறிவில் இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவாளர்களின் பிளாசுமா ஆல்பு மினைப்போன்று அதே அளவுக்கு இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் காட்டின. மேலும், இவ்வியக்க அளவு இயல்பான ஆல்புமின் இயக்கத்திறனைவிட மிகவும் அதிகரித்திருந்தது. இயல்பான ஆல்புமினுக்கு இந்தச் செறிவு வரையறையில் இயக்கமிருப்ப தில்லை.[25] நீரிழிவு நோய்க்கூறின் பண்பான குளுகோசு ஏற்புத் திறன் கோளாறு பெற்ற கணைய நோய்களான கணைய அழற்சி, அதிக இரும்புச் சேமிப்பு, கணைய நீக்கம் போன்ற வற்றையுடைய நோயாளிகளின் பிளாசுமா இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் காட்டவில்லை.

பென்புளுரமின் (Fenfluramine) எலி இடையீட்டுச் சவ்வுத் திரையின் குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சலை அதிகரித்தது. இந்த விளைவினைச் சினால்புமின் தடைசெய்யவில்லை.[26] சினால்பு மின் இன்சுலின் வழித்தோன்றும் அதிகரித்த குளுகோசு உள்ளுறிஞ்சலை மட்டும் தடைசெய்கிறதென்பதை இதிலிருந்து அறியலாம்.

**சினால்புமின் இயக்கத்தின் பிற செய்திகள்:**

சினால்புமின் தசைகளில் இன்சுலின் இயக்கத்தை எதிர்த் தாலும் கொழுப்புத் திசுக்களில் இன்சுலின் செயல்களை எதிர்ப்ப தில்லை.[27,29,30] சில வேளைகளில் இன்சுலின் இயக்கம் தடை செய்யப்படாது. இன்சுலின் இயக்கமும் சினால்புமினால் முடுக்கி விடப்படுகிறது.[28,30] இத்தகைய ஆய்வின் முக்கியத்துவம் மிகுஎடைக்கும் இரத்த ஓட்டக் குறைவுடைய இதய நோய் களுக்கும் இடையே உள்ள தொடர்புமூலம் அறியலாம். ஹைப்போதலாமசின் ஊட்டல் மையங்களிலிருந்து எழுப்பப்பட்ட எதிர்ச்செயல்களில் சினால்புமின் இன்சுலின் எதிர்ப்பு விளைவு களை உண்டுபண்ணுகிறது.[31] நீரிழிவு நோயாளிகளிடமிருந்து பெறப்பட்ட சினால்புமின் இன்சுலின் முடுக்கியக் கிளைசின் உள்ளெடுப்பையும், புரத உற்பத்தியையும் எலி இடையீட்டுச்

சவ்வுத்திரையில் தடை செய்கிறது.[32] மேலும், இக்கணிப்பு தற்போது உறுதிப்படுத்தப்பட்டுள்ளது.[33] இயல்பான மருத்துவம் பெறாத எலிகளின் கல்லீரலின் கூழானது குளுகோசினை வெளிப்படுத்தி அடைகாப்பு கலவைக்கூறில், நேர அடிப் படையில், குளுகோசு அளவினை அதிகரித்தது. முன்னதாக இன்சுலின் பெற்றிருந்ததால் இவ்வியக்கம் குறைந்தது.[34] இன்சுலினும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடமிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்பு மினும் ஒன்று சேர்ந்து ஊசிமூலம் செலுத்தப்பட்டபோது இன்சுலினின் விளைவு எதிர்க்கப்பட்டது.[34]

**ஹார்மோன் உறவுகள் சார்புடைமை:**

இன்சுலின் தேவையான நீரிழிவு நோயாளிகள் அல்லது இயல்பான மனிதர்கள் ஆகியவர்களின் பிளாசுமாவிலிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்புமினை அசிடிலேடட் செல்லுலோசு தண்டு வழியாகச் செலுத்தும்போது இது இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கத்தை இழந்தது. ஆனால், இது இன்னமும் மின்னாற் பகுப்பு முறையில் ஆல்புமினை ஒத்திருந்தது. பிட்யூட்டரி சுரப்பி நீக்கப்பட்ட மனிதர்களின் பிளாசுமா ஆல்புமினால் ஆரம்பத்தில் நீரிழிவு இருந்தாலும் அல்லது இல்லாவிட்டாலும் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் காணப்படவில்லை.[35] இவ்வாதாரங்களை ஒன்று சேர்த்து மதிப்பிடும்போது, இயல்பான மனிதர்கள் மற்றும் நீரிழிவாளர்கள் ஆகியவர்களின், ஆல்புமினின் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம், ஆல்புமினால் மட்டும் விளைவதல்ல வென்றும் ஆல்புமினுடன் கூடிய மற்றுமொரு பொருளும் காரணமாகியிருக்கலாமென்றும் தெரியவருகிறது. ஆகவே, இது சினால்புமின் எதிர்ப்புப்பொருள் (Synalbumin antagonist) என்று அழைக்கப்படுகிறது. பிட்யூட்டரி சுரப்பி நீக்கப்பட்ட முடிவுகள், எதிர்ப்பு இயக்கமானது ஏதாவது ஒரு வகையில் பிட்யூட்டரி சுரப்புக்கு உறவுடையதென்று தெரிவிக்கின்றன. சினால்புமின் எதிர்ப்புப் பொருளும் அட்ரினல் கார்டிகோ ஸ்டீராய்டுகளைச் சார்ந்ததென்று தற்போதைய முடிவுகள் அல்லாக்சான் நீரிழிவு எலிகள்[37], கணையம் நீக்கப்பட்ட பூனைகள்[38] ஆகியவற்றின் முன்பு விவரிக்கப்பட்ட பிளாசுமாவின்

இன்சுலின் எதிர்ப்பு முடிவுகளை ஒத்ததாக உள்ளதெனத் தெரிவிக்கின்றன.

மேற்கூறப்பட்டவற்றைக் கருத்தில் கொண்ட போது சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம், வாய்வழி மற்றும் சிரைவழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனைகளில் மாறுகின்றதென்பது முக்கியத்துவம் வாய்ந்ததாகவிருந்தது. எதிர்ப்பு இயக்கம் குளுகோசுச் செறிவுக்குத் தலைகீழ்ச் சமன்பாட்டினைப் பெற்றிருந்தது.[39] இந்த ஆய்வுகளில் குளுகோசு ஆரம்பத்தில் உயர்ந்தது. சிரைவழி டொல்புடமைட் சோதனையில் உடன் தோன்றும் எதிர்ச்செயலாக குளுகோசு அளவுகள் குறைகின்றன.[40] இச்சோதனையில் சினால்புமின் மாற்றங்களும் ஆராயப்பட்டன. இந்த ஆய்வுகளிலும், சினால்புமின் அளவுகள் குளுகோசுச் செறிவிற்குத் தலைகீழ்த் தொடர்பு கொண்டிருப்பதாக அறியப்பட்டது. இரத்தக் குளுகோசு அளவினைச் சமப்படுத்துவதில் இன்சுலின் பங்கினைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது மேற்சொன்னபடிதான் உறவுயிருக்கவேண்டுமென்றும் ஊகிக்க வாய்ப்புள்ளது.

**சினால்புமின் பற்றிய அடிப்படை செய்திகள்:**

1. மனித ஆல்புமின், தசைகளில் இன்சுலின் இயக்கத்தினை எதிர்க்கின்றது.
2. கொழுப்புத் திசுக்களில் இன்சுலின் இயக்கத்தினை இது எதிர்ப்பதில்லை.
3. நீரிழிவு நோயாளிகள் மற்றும் நீரிழிவு நோய்க்கு முந்தைய நிலை கொண்ட நோயாளிகள் ஆகியவர்களிடமிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்புமின் இயல்பான ஆல்புமினைவிட மிகுதியான எதிர்ப்பு இயக்கம் பெற்றுள்ளது.
4. எதிர்ப்பு இயக்கம் பிட்யூட்டரி சுரப்பி, அட்ரினல் கார்டிகோஸ்டிராய்டு ஆகியவற்றைச் சார்ந்ததாக உள்ளது. இது ஆல்புமினால் மட்டும் விளைவதல்ல. ஆனால், ஆல்புமினுடன் இணைந்துள்ள மற்றொரு பொருளையும் சார்ந்துள்ளது. ஆகவேதான் இது சினால்புமின் என்று அழைக்கப்படுகிறது.

5. இயல்பான மனிதர்களிடம் சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் இரத்தக் குளுகோசு அளவுடன் தலைகீழ் உறவு கொண்டதாக உள்ளது.

நீரிழிவு நிகழ்வு பரம்பரை மரபுச் சார்ந்ததாக உள்ளது. நீரிழிவு நிகழ்வு பொது மக்கள் தொகையைவிட நீரிழிவு உறவினர்களிடம் அதிகரித்துக் காணப்படுகின்றது. சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கத் தன்மையினை ஓர் உயிர் வேதியியல் குறியாகப் பயன்படுத்தி நீரிழிவு நிகழ்வு ஆராயப்பட்டுள்ளது. நீரிழிவு நோயாளிகளின் உறவினர்களது பிளாசுமாவிலிருந்து ஆல்புமின் பெறப்பட்டு இதன் சினால்புமின் எதிர்ப்புத்தன்மை கணக்கிடப்பட்டதில் அதிகரித்த சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் பால் உணர்வுக் காரணியில்லாத குரோமோசோமின் ஆதிக்கப்பண்பு (autosomal dominance) என்று தெரியவருகிறது.[41] இரு நீரிழிவு நோயாளிகள் திருமணம் செய்துகொள்ளும்போது இவர்களின் குழந்தைகளில் 67% சினால்புமின் பெற்றவர்களாகவும் எஞ்சியோர் அதனைப் பெறாதவர்களாகவும் இருக்கவேண்டும். இரு நீரிழிவுப் பெற்றோர்களைய் பெற்றிருந்த 55 நபர்களின் டிரைஆம்சினோலோன் (Triamcinolone) குளுகோசு ஏற்புத்திறனைச் சோதனையிட்டதில் 67.2% நபர்கள் இயல்பற்ற நிலையினைக் காட்டினார்கள் (54.5% இயல்பற்ற நிலை மற்றும் 12.7% ஐயப்பாட்டு நிலை).[42]

சினால்புமின் நேர்இருப்புப் (positive) பெற்றவர்கள் கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு பெறுவார்களா என்பது சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கத்திறனைப் பொறுத்ததாகும். இத்திறன், சுற்றுப்புறச் சூழல், உடலியக்க நிகழ்வுகள், கணையம் எதிர்ப்பினைச் சமாளிக்கும் திறன் ஆகியவற்றால் நிருணயிக்கப்படுகின்றன. கணையத்தின் தாங்குதிறன் (resilience), உதாரணத்திற்கு உயரத்தைப்போல், குடும்பத்திற்குக் குடும்பம் வேறுபடும். ஆகவே, கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறின் வளர்ச்சி பல காரணிகளைக் கொண்டது. 48 குழந்தைகளில், 26 நபர்களும், 9 நீரிழிவுப் பெற்றோர்களில் 5 நபர்களும் அதிகச் சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் பெற்றிருந்தனர்.[43] தற்போதைய ஆய்வுகள், சினால்பு

மின் அதிகரித்த இயக்கம் பெற்றவர்களே பிற்காலத்தில் நீரிழிவு நோய் பெற்றிட வாய்ப்பு பெற்றவர்களென்று தெரிவிக்கின்றன.[44]

இதய நோயாளிகளிடம் சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் அதிகரித்துக் காணப்படுகிறது.[45] இதயக் கணநேர கடுவலியாலும் (angina pectoris) மற்றும் இதயத் துடிப்பு மின்பதிவு மாற்றமும் பரவலான இதயத் தசை சிறு சிதைவுமுடைய நீரிழிவற்ற நோயாளிகளிடமும், சினால்புமின் இயக்கம் அதிகரித்திருந்தது.[46] கடந்த ஆண்டு மாரடைப்பு பெற்றிருந்த 33 நோயாளிகளில், 26 நபர்களிடம் இவ்வியக்கம் அதிகரித்திருந்தது.[46]

நீரிழிவு நோயுடைய கருவுற்ற பெண்கள் எடை அதிகரித்த குழந்தைகளைப் பெற்றெடுக்கிறார்கள். இவர்களில், 65% தாய்மார்கள் அதிகரித்த சினால்புமின் இயக்கம் பெற்றிருந்தனர்.[47] இதுபோலவே, நீரிழிவுத் தாய்மார்கள், குறையுடைய குழந்தைகளைப் பெறுகிறார்கள். இத்தாய்மார்களிலும், அதிக எண்ணிக்கையில் மிகுந்த சினால்புமின் இயக்கம் காணப்பட்டது.[48–50] கருப்பையில் கருமரித்திடும் தாய்மார்களிடமும், சினால்புமின் இயக்க அளவு அதிகரித்திருந்தது.[51] கருவுற்றிருக்கும் இயல்பான பெண்களிலும் கடைசிப் பருவத்தில் பிட்யூட்டரி அட்ரினல் இயக்கம் அதிகரிப்பதால் சினால்புமின் இயக்கம் அதிகரித்திருந்தது.[28]

சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் பற்றிய ஆய்வுகளில் தசைகளைப் பயன்படுத்தப்படுகின்றன. சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் கொழுப்புத் திசுக்களில் இன்சுலின் விளைவுகளைப் பாதிப்பதில்லை.[15,52,53] அதாவது கார்போஹைடிரேட் கொழுப்பாக மாற்றமடைவது தடையின்றி நடைபெறுகிறது. மிகு எடை கொண்ட நோய் முதிர்ந்த நீரிழிவு நோயாளிகள், நீரிழிவு நோய் காரணமாகவே மிகு எடை பெறுகிறார்கள்.[25] நீரிழிவு நோயாளிகளில் குறுந்தாடையில் உண்டாகும் கொல்லாசன் சிதைவு வீக்க நிலையிலும் சினால்புமின் இயக்கம் அதிகரித்திருந்தது.[54] வெண்குட்டத்திற்கும், நீரிழிவுக்கும் நெருங்கிய தொடர்புள்ளது. வெண்குட்ட நோயாளிகளின் உறவினர்களில் நீரிழிவு நிகழ்வு அதிகரித்துள்ளது.[55] 21 வெண்குட்ட நோயாளிகளில் 12

நோயாளிகள் சினால்புமின் இயக்கம் பெற்றிருந்தனர். இவர்களிடம் கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு காணப்படவில்லை.[56]

இவ்வாய்வுகளிலிருந்து, அதிகரித்த சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம், நீரிழிவுடன் தொடர்புடைய மற்றைய நிலைகளிலும் காணப்படுகிறதென்றும், நீரிழிவு முந்தைய நிலை அல்லது மறைந்துள்ள நீரிழிவு நிலையினை நிருணயிக்க இதனைக் குறியாகப் பயன்படுத்தலாமென்றும் அறிந்துகொள்ளலாம்.

**சினால்புமின் பற்றிய உயிர் வேதியலும், பண்புகளும்:**

சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கப்பொருள், குறைந்த மூலக்கூறு எடையுடன் தனிப்பட்ட கொழுப்பு அமிலம் அல்லது ஸ்டீராய்டு வகை பொருளாக இல்லாமல், அனேகமாக பாலி பெப்டைடு ஆக இருக்கக்கூடுமென்று முந்தைய ஆய்வுகள் தெரிவித்தன.[36] இதனைத் தொடர்ந்து செபாடெக்ஸ் ஜி-25 (Sephadex G-25) பயன்படுத்தி செய்யப்பட்ட ஆய்வுகள், எதிர்ப்புப் பொருளின் மூலக்கூறு எடை 4000, இற்கும் குறைவாகவிருக்கலாமென்பதைத் தெரிவித்தன. கல்லீரலில் உள்ள ஓர் உயிர்நொதியே இன்சுலினைச் சிதைக்கிறது. இதற்குக் குளுடாதயோன் இன்சுலின் டிரான்ஸ் ஹைட்ரோஜினேசு (Glutathione insulin transhydrogenase), ஜிஐடி, என்று பெயரிட்டுள்ளனர். இந்த உயிர்நொதி, குளுடாதயோன் பங்கேற்பினைக் கொண்டு, டை-சல்பைடு இணைப்புகளை ஒடுக்கம் செய்து இன்சுலின் சங்கிலியினை ஏ மற்றும் பி-யாக இரண்டாகப்பிளக்கிறது.[57] பி சங்கிலியானது 3800 மூலக்கூறு எடையும் ஒரு மூலக்கூறு இரண்டு எஸ்ஹெய்ச் கூறுகளும் பெற்ற (SH groups) நிலையான பாலிபெப்டைடாகும். இது ஆக்ஸிஜன் ஒடுக்க நிலையில் உடலியக்க தாங்கலில் (buffer) கரையாது. கதிரியக்க இன்சுலினைச் சுத்தம் செய்யப்பட்ட ஜிஐடி நொதியுடன் வினைப்படுத்தும்போது, இரு கதிரியக்கப் பகுதிகளாகப் பிரிகின்றன. இவற்றை மின்னாற் பகுத்தலுக்கு உட்படுத்தும்போது $\alpha$-2 குளோபிலின் மற்றும் ஆல்புமின் கூறுகளுடன் பிரிகின்றன. ஆல்புமினுடன் நகரும் பி சங்கிலி ஆல்புமினுடன் இணைக்கப்

பட்டுள்ளது. இதனால் பி சங்கிலியானது உடலியக்க பிஹெய்ச் சில் (pH) கரைவதாக உள்ளது. ஆனால் ஏ சங்கிலிக் கூறு சீரத்தின் பெரிய மூலக்கூறுடன் இணைந்து காணப்படவில்லை.[58]

உயிர் வேதியியல் இயக்கங்களைத் தடைசெய்யும் தடைகள், வடிவமைப்பில் விளைவுகளை முடுக்கிடும் பொருட்களுடன் ஒத்திருப்பதற்குப் பல சான்றுகள் பெறப்பட்டிருப்பதால், பி சங்கிலியானது இன்சுலின் இயக்கத்தைத் தடை செய்யலா மென்ற வாய்ப்புப் பெற்றுள்ளது. பி சங்கிலியானது ஆல்பு மினுடன் இணைந்து காணப்படுவதால், இதனை மனித பிளாசு மாவிலுள்ள சினால்புமின் இன்சுலின் எதிர்ப்புப்பொருளுடன் ஒப்பிடலாம். சிறிதளவு பி சங்கிலியினை எதிர்ப்பு இயக்கமில்லாத ஆல்புமினுடன் அடைகாத்துப் பெறப்பட்ட விளைபொருளான பி சங்கிலி ஆல்புமின் கூட்டானது, எலி இடையீட்டு சவ்வுத் திரையில், இன்சுலின் இயக்கத்தினைத் தடை செய்வதாக யிருந்தது.[27] இன்சுலினின் ஒடுக்கமடைந்த பி சங்கிலியானது, இன்சுலினுடன் ஒன்றுகூடி வேகமாக இன்சுலின் மூலக்கூறினைப் பிளவுபடச் செய்கிறது என்பதற்கு நேரிடையான தெளிவான சான்று உள்ளது.[59] ஒடுக்கமடைந்த இன்சுலின் பி சங்கிலி-ஆல்புமின் கூட்டினைப், பட்டினி இயல்பு எலிகளுக்கு ஊசி மூலம் செலுத்தியபோது இரத்தக் குளுகோசு அளவினைக், குறிப்பிடும்படி அதிகரித்தது. உயர்ந்த கொழுப்பு, புரதம் பெறும் எலிகளில் இரத்தத்தில் மிகு சர்க்கரையினை இது தோற்றுவிக்கிறது.[60] சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கப்பொருளில் இருப்பதைப் போன்று கடைசி விளைவானது பிட்யூட்டரி/அட்ரினல் அமைப்புகளின் முழுமித்த தன்மையினைச் சார்ந் திருந்தது.[61] தற்போது தொடர்ந்து நடத்தப்படும் ஆய்வுகளும், சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கப் பொருளும், இன்சுலின் பி சங்கிலியும் அதிக எண்ணிக்கையில் இயற்பியல்-வேதியல் ஒற்றுமைகளைப் பெற்றுள்ளனவென்று தெரிவிக்கின்றன. குறிப் பாக, மூலக்கூறு எடை ஆல்புமினுடன் இணைப்பு வகை, அயனிகளின் முன்னேற்றம், உயிரியல் மற்றும் தடைகாப்பு இயக்கங்கள் ஆகியவற்றில் ஒற்றுமை உள்ளது. பல ஆய்வுகள், சினால்புமின், கல்லீரலில் இன்சுலினிலிருந்து உற்பத்தி செய்யப்

படுகிறதென்றும், பிறகு ஆல்புமினுடன் இணைக்கப்படுகிறதென்றும் தெரிவிக்கின்றனர். நீரிழிவு நோயாளிடம் அதிக சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கத்திற்குரிய காரணம் அறியப்படவில்லை. ஒரு முக்கிய வாய்ப்பாக நீரிழிவு நோயாளிகளின் ஆல்புமினில் உள்ள சில நுண் மாற்றங்கள் அதிக அளவில் பி சங்கிலியினை இணைக்க உதவி புரிகின்றது என்று கருதப்படுகிறது.[62] இத்தகைய வாய்ப்பு பி சங்கிலி எதிர்ப்பு பொருள் பயன்படுத்தி உறுதிசெய்யப்பட்டுள்ளது.[63,64]

**விவாதங்களும் மற்றும் விளைவுகளும்:**

**இயல்பான மனிதர்கள்:**

இயல்பான மனிதர்களின் சினால்புமின் இன்சுலின் எதிர்ப்பு இயக்கம் பங்கு பற்றிய பல கேள்விகளுக்கு விடை காண முடியாவிட்டாலும், இது இன்சுலின் வளர்சிதை மாற்றத்துடன் நெருங்கிய தொடர்புடையதாகவிருப்பதால், இதன்மூலம் கார்போஹைடிரேட், கொழுப்பு, புரத வளர்சிதை மாற்றங்களுடன் இது தொடர்புடையதென்பதைத் தெளிவாக அறியலாம். இரத்தத்தின் அதிகரித்த குளுகோசு அளவு கணையத்தின் வழியாகச் செல்லும்போது கணையத்திட்டுக்களைக் தூண்டி இன்சுலின் சுரப்பினை உயர்த்துகிறதென்பதும் மேலும் சிறுகுடலின் குளுக்ககானை ஒத்த பொருள் இந்த விளைவுகளைக் கூட்டுகிறதென்பதும் நன்கு அறியப்பட்ட தகவல்கள். கணையம் சுரக்கும் இன்சுலினின் இயக்கத்திறன், கல்லீரலின் இயக்கத்தினைப் பொறுத்துள்ளது. சந்தேகமில்லாமல் இன்சுலினால் கல்லீரல் விளைவுகள் கணைய சுரப்பின் உண்மையான அதிகரிப்பை மூடிமறைத்துவிடும்.[65] நாயின் நெஞ்சுக்கூட்டின் பின்புறத்திலுள்ள பின்புற வேகஸ் நரம்பு தூண்டப்பட்டு ஒரு சில நிமிடத்தில் கல்லீரல் சிரையின் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு 200-இலிருந்து 300 மைக்ரோ யூனிட்/மி.லி என்று உயர்ந்தது. ஆனால், பெமொரல் சிரையில் இன்சுலின் அளவு மாறவில்லை (14-17 மைக்ரோ யூனிட்/மி.லி.). அதாவது வெளிப்புற இன்சுலின் செறிவு, ஜிஐடி உயிர்நொதி மூலம், கல்லீரலினால் தொடர்ந்து மதிப்பிடப்படுகிறது. இந்த உயிர்நொதியானது,

அட்ரினல் கார்டிகோ ஸ்டீராய்டுகள் மற்றும் பிட்யூட்டரி சுரப்பினால் சீர் செய்யப்படுகிறது.[66] வளர்ச்சி ஹார்மோன் திறன் மிக்க பொருளாகும்[67] இரத்தக்குளுகோசு குறைந்தநிலை, வளர்ச்சி ஹார்மோன் வெளியீட்டை ஒரு சில நிமிடங் களுக்குள் அதிகரித்துவிடுகிறது. சர்க்கரை மிகை நிலை இது போன்று இதன் மொத்த அளவைக்குறைக்கவும் செய்கிறது.[68]

இரத்தச் சர்க்கரை அளவு சீரமைப்பின் ஒரு பகுதி, கல்லீரல் உயிர்நொதியான ஜிஐடி இயக்கம் மூலம் விளையலாம். வளர்ச்சி ஹார்மோன் தூண்டலில் இன்சுலின் பி சங்கிலியினை (சினால்பு மின்) இந்த உயிர்நொதி உற்பத்தி செய்கிறது. அதாவது மிதமான இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைவு வளர்ச்சி ஹார்மோன் மிகுநிலை ஜிஐடி இயக்கம் இன்சுலின் சிதைவு அதிகரிப்பு இதனால் குறைந்த அளவு இன்சுலின் கல்லீரலிலிருந்து வெளியேறுகிறது. பி சங்கிலி அதிகரித்து உற்பத்தியாகி ஆல்பு மினுடன் இணைகிறது. வெளிப்புறத்தசைகளில், இன்சுலின் இயக்கத்தினை எதிர்த்து சினால்புமின் தடைசெய்கிறது. இதன் விளைவாக, இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரிக்கிறது. இரத்த மிகை சர்க்கரை நிலையில் எதிர்மாற்றங்கள் நடைபெறுகின்றன.[69]

வாய்வழி மற்றும் சிரைவழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனை களில், சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் மாறுகிறதென்றும், இயக்கத்திறன் எதிர்ப்பு இரத்தக் குளுகோசுச் செறிவிற்குத் தலைகீழ்த் தொடர்புடையதென்றும் ஏற்கனவே தெரிவிக்கப் பட்டுள்ளது.[39] இந்த ஆய்வுகளில் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்திடும், சிரைவழி டொல்புடமைட் ஏற்புத்திறன் சோதனை மேற்கொள்ளப்பட்டது.[40] டொல்புடமைட் செலுத்தப்பட்ட 30 நிமிடத்தில், எல்லா நபர்களிலும் எதிர்ப்பு இயக்கம் அதிகரித் திருந்தது. இந்த நபர்களில் இது உச்ச சர்க்கரைக்குறைவு எதிர்ச்செயலுடன் இணைந்திருந்தது. 30 நிமிடங்களில் அதி கரித்த எதிர்ப்பு இயக்கம் 90 நிமிடங்களில் டொல்புடமைட் வழங்கப்படுவதற்கு முன்பிருந்த நிலையை அடைந்தது. இக் கணிப்புகளும், இரத்தச் சர்க்கரைச் செறிவுக்கும் சினால்புமின்

எதிர்ப்பு இயக்கத்திற்குமுள்ள தலைகீழ் உறவினை வலியுறுத்து கின்றன.

வளர்ச்சி ஹார்மோன், இன்சுலின் சிதைவில் இதன் பங்கு மற்றும் இன்சுலின் எதிர்ப்புத்தன்மை ஆகியவற்றைக் கருத்தில் கொள்ளும்போது பல காரணிகளும், சூழல்களும், வளர்ச்சி ஹார்மோன் அதி சுரப்புடன் இணைந்ததாக உள்ளதென்பதைக் குறிப்பிடவேண்டும்.[70] இவை பட்டினியிருத்தல் அல்லது உண வின்மையால் ஏற்படும் பட்டினி, தூக்கம், உடற்பயிற்சி போன்ற வையாகும். இச்சூழல்களில் வெளிப்புறத் திசுக்களில் இன்சுலின் குறைந்த அளவில் தேவைப்படுகிறது. மற்ற காரணிகளாக வளர்சிதை மாற்றம், உடம்பு அல்லது மன நிலை, மயக்க மருந்து பெற்ற நிலை மற்றும் அறுவைச் சிகிச்சை ஆகியவற்றால் ஏற்படும் காய்ச்சல் அல்லது மன உளைச்சல் போன்ற சூழல்கள் அமைந் துள்ளன. இவை நிலையற்ற அல்லது நிலையான கார்போ ஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறுடன் இணைந்துள்ளன என்பது அறியப்பட்ட உண்மைகளாகும்.

கணையத்தின் இன்சுலின் வெளியேற்றத்தில் ஈடுபட்டுள்ள சிறுகுடல் ஹார்மோன்களுக்கும், இன்சுலின் சிதைவிற்குக் காரணமான கல்லீரல் உயிர்நொதிக்கும் இடையே உள்ள தொடர் பினை ஆராய்வது சிறப்புமிக்கதாகும். குறிப்பாக இன்சுலின், வெளிச்சுற்று இரத்தத்தில் தேவைப்படின், இன்சுலின் வெளி யேற்றத்தை முடுக்கும் தூண்டிகள் சாதாரண சூழல்களில் இன்சு லின் சிதைவு வழிமுறைமையினைத் தடை செய்வதில் தொடர் புடையதாக இருக்கலாமென்பதை எதிர்பார்ப்பது இயல்பான தாகும். இருந்தபோதிலும், தற்போது குறுகிய கால சினால்புமின் அளவு வேறுபாடுகள், மேலே தெரிவித்தபடி இரத்தக் குளுகோசு தீவிர செறிவு மாற்றங்களினால் ஆட்சி செய்யப்படும் பிட்யூட்டா, அட்ரினல் இயக்க மாறுபாடுகளினால் விளைகின்றன. ஆகவே, இயல்பான மனிதர்களின் இரத்தக் குளுகோசுக் கட்டுப்பாடு வழிமுறைமையில் மேலோட்ட மாற்றங்கள், கணைய இன்சுலின் சுரப்பு அளவினால் விளைகின்றது. துல்லிய மாற்றங்கள் கல்லீர லில் நடைபெறுகின்றன. இத் துல்லியமாற்றங்கள் ஜிஐடி உயிர்

நோதி விளைவிக்கும் இன்சுலின் சிதைவு மற்றும் பி சங்கிலி உற்பத்தியினால் தோன்றுகின்றன. ஏனெனில் பி சங்கிலித் தொடர், வெளிப்புறத் தசைகளில் இன்சுலினுக்கு மாறுபடக் கூடிய எதிர்ப்பு இயக்கத்தினை உண்டுபண்ணுகிறது.

**நீரிழிவு நோயாளிகள்: காரணக்கூறு கொண்ட நீரிழிவு நோயின் தோற்றக் கொள்கை:**

மேலே விவரிக்கப்பட்டுள்ள கணிப்புகள், காரணக்கூறு அறியப்பட்ட அல்லது அறியப்படாத நீரிழிவு நோயில் அடிப் படைக் கோளாறு இன்சுலினுக்கு அதிகரித்த சினால்புமின் எதிர் இயக்கத்தினைச் சார்ந்ததாக உள்ளது. இது இயல்பான அளவைவிட கூடுதலுடையதாகும் இக்கோளாறு பிறப்பிலி ருந்து காணப்படுகிறது. காரணக்கூறு அறியப்பட்ட நீரிழிவு நோயாளிகளால் (முதல்வகை) பால்பண்பு சாராத குரோமோ சோமின் ஆதிக்கப் பண்பாக இது பாரம்பரியமாய்ப் பெறப் படுகிறது. ஆல்புமினுடன் இணைந்த பி சங்கிலியின் இரத்தத் தில் அதிகரித்த செறிவை விளைவிக்கும் அடிப்படைக் கோளாறு யாதென்று அறியப்படவில்லை. ஆனால் ஒரு வாய்ப்பாவது, நீரிழிவாளர்களின் ஆல்புமினும், இயல்பான மனிதர்களின் ஆல்புமினும், பி சங்கிலியினை இணைக்கும் திறனில் மாறுபடு கிறதென்பதாகும். எச்சூழலிலும், சினால்புமினை கல்லீரல் உற்பத்தி செய்கிறது.[11] இயல்பான பிளாசுமாவில், பி சங்கிலி ஆல்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் அதிகம் பெற, நீரிழிவின் முந்தைய நிலை பெற்ற அல்லது நீரிழிவு உண்டாக மிகு வாய்ப்பு பெற்ற நேயாளிகளின் கல்லீரலுக்கு அதிக அளவு இன்சுலின் செல்ல வேண்டும். இக்குழுவில், இரத்தத்தில் இன்சுலின் மிகுந்திருந் தால் கல்லீரலுக்குள் இது இன்சுலின் உட்புகுவது இன்னும் அதிகரித்திருக்கும். நீரிழிவு முந்தைய நிலை நோயாளிகளில் கணையத்திட்டுக்களின் செல்கள் பெருத்தும் அதிக எண்ணிக் கையிலும் இருக்கிறதென்பதற்குத் தற்போது நியாயமான ஒத்திசைவு உள்ளது.[9,10] ஆனால் பிளாசுமாவில் தடைகாப்பு இயக்க இன்சுலின் அளவு இயல்பாக உள்ளதா அல்லது அதி கரித்திருக்கிறதா என்பதில் ஒத்திசைவு இல்லை.

செராசி மற்றும் லுப்ட் ஆகிய ஆய்வாளர்கள், ஊசிமூலம் சிரை வழியாகக் குளுகோசினைச் செலுத்தினார்கள். ஆரம்ப நிலையில் 500 மி.கி. குளுகோசு/கி.கிராம் உடல் எடை என்ற அளவில் குளுகோசினைச் செலுத்தினார்கள். இதன்பிறகு ஊசி வழியாகத் தொடர்ச்சியாக 20 மி.கி. குளுகோசு/கி.கிராம் உடல் எடை என்ற செறிவில் ஒரு மணி நேரம் செலுத்தப் பட்டுப் பரவிவிடப்பட்டது. இச்சூழல்களில், குளுகோசு சுமைக்கு, ஆரம்ப வெளிப்புற இன்சுலின் எதிர்ச்செயலானது, இயல்பான மனிதர்களைவிட நீரிழிவு நிகழ வாய்ப்புள்ள மனிதர்களிடம் குறைந்து காணப்பட்டது.[3] நீரிழிவு நிகழ வாய்ப்புள்ள அல்லது நீரிழிவு முந்தையநிலை மனிதர்களிடம் இக்கணிப்புகள் குறைந்த கணைய இன்சுலின் சுரப்புத் திறனைக் குறிப்பிடுவதாகப் பலரால் கூறப்பட்டாலும், பிளாசுமாவில் அளவிடப்படும் இன்சுலின், கணையத்தின் வெளியீடு என்பது வெறும் ஊகமேயாகும். இன்சுலின் தூண்டல், உடலியக்க நிலையினைச் சார்ந்ததாக இல்லாமையால் இவ்வாய்வுகள் கடுமையாகக் குறைகூறப்பட்டுள்ளன. தற்போது வாய்வழி குளுகோசின் இன்சுலின் தூண்டலை இயல்பான மனிதர்களு டன் ஒப்பிட்டபோது, நீரிழிவு நிகழ வாய்ப்புள்ளவர்களிடமும், வேதியியல் நீரிழிவாளர்களிடமும், வெளிப்புற இன்சுலின் அளவு மிகைத்திருப்பதாகவும் மற்றும் கல்லீரலிலிருந்து வெளி வரும் இன்சுலின் அளவும் அதிகரித்திருப்பதாகவும், பல ஆய் வாளர்கள் தெரிவித்துள்ளார்கள்.[72,73] சந்தேகமில்லாமல் நீரிழிவு நிகழ வாய்ப்புள்ள மனிதர்களிடமும் மேலும் வேதியியல் நீரிழி நோயாளிகளிடமும்கூட, கணையத்தின் இன்சுலின் சுரக்கும் திறன் குறையவில்லை என்ற கருத்தினைப் பலரது ஒருமித்த அபிப்பிராயங்கள் ஆதரிக்கின்றன. ஆனால் இயல்பான உடலி யக்க முறையில் வாய்வழியாகக் குளுகோசினை வழங்கவேண் டும் உடலியக்க முறையைச் சாராதிருக்கிற ஊசிமூலம் செலுத்து வதைத் தவிர்க்கவேண்டும்[73,74] வெளிச்சுற்று இரத்தத்தின் ஆய்வு மூலம் பெறப்பட்ட மேலே கூறப்பட்ட கணிப்புகள், நீரிழிவு நிகழ வாய்ப்புள்ள மனிதர்களின் பெருக்கமடைந்த கணையத்திலிருந்து அதிகரித்த இன்சுலின் வெளியீட்டுக் கணிப்

புடன் இசைவதாக உள்ளன. மேலும் நீரிழிவுக்கு முந்தைய நிலை மனிதர்களில் நிகழும் அடிமட்ட உடல் உள்ளுறுப்பு குளுகோசு உற்பத்திக்குறைவு இதனை மேலும் வலுப்படுத்துகிறது.[75,67] சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கப்பொருள் பிட்யூட்டரி/அட்ரினல் அமைப்பைச் சார்ந்துள்ளது. ஆகவே ஏற்கனவே அதிகரித்த எதிர்ப்பு இயக்கம், சில உடலியக்க மற்றும் சுற்றுப்புறச் சூழல் நிலைமைகளில் குறிப்பாக வளர்ச்சி உந்தல், நுண்தொற்று, கருவுற்ற நிலை மாதவிடாய் நீங்கிய நிலை, ஏதாவது ஒரு காரணத்தால் ஏற்படும் மன உளைச்சல் அல்லது கார்டிகோஸ்டீராய்டு பெற்றநிலை போன்றவற்றில் மேலும் அதிகரிக்கிறது சில கூருணர்வுடைய மனிதர்களில், இக்காலங்களும். சூழல்களும், கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறைத் தீவிரமடையச் செய்கின்றன அல்லது இந்த நிலை ஏற்கனவே இருக்குமானால் மேலும் மோசமாகிறது. இத்தகைய மக்கள் தொகையில் 25% நபர்கள் நீரிழிவாளர்களாயிருப்பதாகக் கணிக்கப்பட்டிருப்பதாய்த் தோன்றுவதால் இராட்சச நோய் (Achromegaly); குஷிங்க் நோய்க்கூட்டு (Cushing Syndrome) ஆகியவற்றையுடைய நோயாளிகளில் 25 விழுக்காடு உண்மையாகவே வெளிப்படையான நீரிழிவு பெற்றுள்ளார்களென்பது சுவையான செய்தியாகும்.

மேலே உள்ள நிலைகளைப் பெற்றிருக்கும்போது, நீரிழிவு நோயாளிகளென்று கணிக்கப்பட்ட நபர்களே கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறை வெளிக்காட்டுகிறார்களென்று குறிப்பிடப்பட்டுள்ளது.

இவ்வகையான சூழலைச் செயற்கையான ஸ்டீராய்டு வழங்கியபின் நடத்தப்படும் குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனை மூலம் பெற்றிட முடியும். இத்தகைய தூண்டலைப் பயன்படுத்தி உறுதி செய்யப்பட்ட நீரிழிவாளர்களின் முதல்தர நீரிழிவற்ற உறவினர்களில், பிளாசுமா இன்சுலின் அளவுகள் மதிப்பீடு செய்யப்பட்டன. இச்சோதனைகளில் நேர்முடிவுகளை வழங்கியமைகொண்டு கணிக்கப்பட்ட, மறைவான நீரிழிவினைப் பெற்றிருக்கும் நோயாளிகளின் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு,

இத்தகைய சோதனையில் எதிர்முடிவினை ஈந்த உறவினர்களின் இன்சுலின் அளவைவிடக் குறைவாகயிருந்தது. இச்சோதனை களில் நேர்முடிவைக் கொடுக்கும் நபர்களில் இன்சுலின் சுரப்பில் கோளாறிருப்பதால் இக்கணிப்புகள் தெரிவிப்பதாக எடுத்துக் கொள்ளலாம். ஜிஐடி உயிர்நொதியினால் விளையும் இன்சுலின் சிதைவு பிட்யூட்டரி/அட்ரினல் அமைப்புக் கட்டுப்பாட்டி லிருக்கிறதென்பதற்கு அதிகச் சான்றுகள் கிடைப்பதால்.[67] இந்தச் சூழல்களில் அதிகரித்த வேகத்தில் கல்லீரலில் இன்சுலின் சிதைவுறுகிறதென்பது அறிவுப் பூர்வமான விளக்கமாகும்.

எந்தவிதச் சூழல் காரணமாகவிருப்பினும், அமைப்பு பெற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளில், அனேகமாக சிறிய எண்ணிக்கையில் கணைய பீட்டா செல்கள் ஆரம்பத்தில் வளர்ந்து அதிக அளவு இன்சுலினை உற்பத்தி செய்து கடைசியில் கணைய பீட்டா செல்களின் இயக்கம் நலிவுறத் தொடங்குகிறது. இன்சுலின் சுரப்பில் தேவைக்குப் பற்றாக்குறை மிகுந்தோ, சற்றுக் குறைந்தோ தோன்றுவதால் இன்சுலின் தேவையுள்ள நீரிழிவும், எடைமிகு நிலை நீரிழிவும் முறையாக விளைகின்றன.

ஸ்மித் மற்றும் ஹால் ஆகிய ஆய்வாளர்கள் வயது மிக அதிகமானவர்களின் கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளா றினை ஆராய்ந்தார்கள்.[77] 53 முதுமையான 85–96 வயதுடைய நீரிழிவற்ற தொண்டர்களில், 19 பேர் கார்போஹைடிரேட் வளர் சிதை மாற்றக் கோளாறுடையவர்களாவிருந்தனர் இத்தகைய வர்களில் 6 பேர் இத்தகைய கோளாறுகளுக்குத் தெளிவான விளக்கம் பெற்றவர்களாக இருந்தனர். இவர்கள் மிதமான அல்லது தீவிர மூளை நோய்த் தொகுப்புக்கூறு, அட்ரினல் சுரப்பிக்கட்டி (adrenal adenomata) அல்லது எழுச்சியுற்ற யூரியா அளவுகள் போன்றவற்யைப் பெற்றிருந்தார்கள். வயதுமிக முதிர்ந்தவர்களிடம் ஆராயப்பட்ட 24.5% நபர்களில், கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு காணப்பட்டது. ஆகவே வயது அதிகரிக்கும்போது அமைப்பு நீரிழிவாளர்களென்று கருதப்பட்டவர்களில், கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு விளைகிறது என்பதனைக் குறிப்பிட ஆவல் உண்டாகிறது.

இந்தக் குழுவில் குளுகோசு தூண்டலுக்கு இன்சுலின் எதிர்ச் செயல் திறனாகியிருந்தாலும் இந்த வயது முதிர்ந்தவர்கள் இயல்பான அளவைவிட அதிக இரத்தச் சர்க்கரையினைப் பெற்றுள்ளார்கள்.[78] ஆகவே இவர்களிடத்தில் உள்ள இன்சுலின் உயரியல் இயக்கம் குறைந்ததாக உள்ளது அல்லது மிகுஎடை சார்பில்லாத எதிர்ப்பு இயக்கம், இவர்களின் இன்சுலினைத் திறனற்றதாகச் செய்கிறது என்பதனைக் குறிப்பிட இம்முடிவு வாய்ப்பளிக்கிறது. இருப்பினும் மிகுஎடை மற்றும் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிலை, வளர்ச்சி தொடர்புடைய கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு நிகழ்வதற்கு முன்னுள்ள நிலை முக்கியமானதாகும்.

**மிகுஎடையும், நீரிழிவும் நோய்க் கூட்டமைப்பும்:**

மிகுஎடைக்கும் நீரிழிவு நோய்க்கும் உள்ள நெருங்கிய உறவு நன்கு அறியப்பட்ட ஒன்றாகும். மிகுஎடையானது நீரிழிவு நிலையினைத் தோற்றுவித்திடும் பண்புடையது என்பது வலுவாக நம்பப்படுகிறது. மிகுஎடை கொண்ட நபர்களில், பிரட்னிசலோன் வாய் வழியாக் வழங்குவதற்கு முன்பும் மற்றும் வழங்கிய பிறகும், சிரைவழி குளுகோசு ஏற்புத்திறன் சோதனை செய்து இவ்வேறுபாட்டினைக் கொண்டு நீரிழிவு தோன்றுவதற்குரிய வாய்ப்பு கணிக்கப்பட்டது[79]. இந்த ஆய்வுகள் மிகுஎடை மட்டும் நீரிழிவு நோய் தோன்றுவதற்குக் காரணமல்ல என்று வலிமையாகத் தெரிவித்தன. ஆனால் நீரிழிவு நிலை பெற வாய்ப்புள்ளவர்களில், மிகுஎடை, நீரிழிவினை வீழ்படிவு செய்யும் காரணியாக அமைந்துள்ளதா என்பதும் அல்லது மிகுஎடையானது நீரிழிவு நோயின் முந்தைய நிலையின் விளைவா என்பதும் விடை காணப்படாத கூறுகளாகும். அதிகரித்த சினால்புமின் (பி-சங்கிலி ஆல்புமின்) எதிர்ப்பு இயக்கமும், பிற பல ஆய்வுகளும், முன்னதாக நிகழும் இளமை நீரிழிவு நோயாளிகள் மிகுஎடை கொண்ட நீரிழிவு நோயாளிகள் கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு சற்று பெற்ற அல்லது பெறாதவர்கள் ஆகியவர்கள் இயல்பான அல்லது அதிக அளவில் பயன்படக்கூடிய அல்லது இயக்கமுள்ள இன்சுலினைப் பெற்றுள்ளார்கள்.[80, 81] என்பதனைத்

தெரிவிக்கின்றன. சினால்புமின் இன்சுலின் எதிர்ப்புப்பொருள் தசையில் விளைவுகளை உண்டுபண்ணும்போது கொழுப்புத் தசையில் இயக்கம் காட்டுவதில்லை என்பதற்கு ஆதாரமுள்ளன.[29] கார்போஹைடிரேட் கொழுப்பாக மாற்றம் அடைவது இதனால் தடைசெய்யப்படுவதில்லை. மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகள் நீரிழிவு நோயினால் இன்னும் அதிகரித்த எடை பெறுகிறார்கள்.[25] ஏனெனில் இன்சுலின் இயக்கமானது தசையிலிருந்து கொழுப்புத் திசுவிற்குத் திசை திருப்பப்படுகிறது. இக்கருத்தானது ஆல்ப் மற்றும் ரிகான்ட் ஆகியவர்களின் கணிப்புகளினால் பலப்படுத்தப் பட்டுள்ளது.[52] ஆல்புமினானது இணைந்து காணப்படும் இன்சுலினைவிட மிக உயர்ந்த அளவில் கொழுப்பு உற்பத்தித் தூண்டல் இயக்கம் காட்டுகிறதென்பதை இவர்கள் தெரிவித்துள்ளார்கள். மேலும் சினால்புமின் கொழுப்பு உற்பத்தியினை விளைவிக்கும்.[82] மேலும் இது ஹைபோதலாமசுவின் பக்க ஊட்ட மையத்திலிருந்து எழுப்பப்பட்ட மின்னழுத்தத்தினைக் குறிப்பிடுமளவு குறைக்கிறது. மேலும் ஊசிமூலம் செலுத்தப்பட்ட இன்சுலின் இயக்கத்தினை இது தடுக்கிறது.[81] நீரிழிவு நோயாளிகள், மிகுதியான உணவை உட்கொள்வதைப் பிந்திய விளைவுகளைக் கொண்டு விளக்க முடியும். பெரும்பான்மையோர் கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு பெறாமலேயே நீரிழிவு கட்டமைப்புடையவர்களென்பதை உறுதி செய்ய முடியுமானால், இயல்பான மக்களில் மிகுஎடைக்குக் காரணமாக நீரிழிவு உடற்கட்டமைப்பைக் குறிப்பிட வாய்ப்புள்ளது.[83] கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறைப் பெற்ற பீமா இந்தியர்கள் 4 வருடங்களுக்கு முன்பு நீரிழிவு பெறாத சக இந்தியர்களைவிட உடல் எடையில் 25% மிகுந்திருந்தார்கள்.

**தமனி கொழுப்புப் படிவிறுக்கமும் நீரிழிவும்:**

முன்பு தெரிவித்தபடி தமனிக் கொழுப்புப் படிவிறுக்க நிலை அல்லது தமனி உட்சுவர் சிதைவுடன் கூடிய தடிப்புக் கட்டி பெற்ற நோயாளிகள், அதிகரித்த சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கம் பெற்றுள்ளார்கள். மேலும் இதயத்தசை அழிவு (மாரடைப்பு) பெற்ற பல நோயாளிகளில், பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு

அதிகரித்துள்ளது.[84,85] பெருந்தமனியின் உட்சுவர் கொழுப்புத் திசுவைப் போன்று இன்சுலினுக்கு எதிர்ச்செயல் காட்டுமாயின் இரத்த இன்சுலின் தமனி திசுக்களில் கொழுப்பு உற்பத்தியினை அதிகரிக்கலாம்.[86] கொலஸ்டிரால் உற்பத்தியினையும் தூண்டலாம்.[87] கொழுப்புச் சிதைவினைக் குறைக்கலாம்.[88] இதனால் ஏற்படும் ஒட்டுமொத்த விளைவானது பெருங்குழாயில் கொழுப்புப் படிவிறுக்கத்தினைத் துரிதப்படுத்துவதாகவிருக்கும். இன்சுலினையும் கார்போஹைடிரேட்டினையும் தமனிக் கொழுப்பும் படிவிறுக்கத் தோற்றத்தில் தொடர்பு படுத்தும் ஆதாரம் உள்ளது. இதுபற்றித் தெளிவாக ஆராயப்பட்டுள்ளது.[89] சினால்புமின் மற்றும் நோய்க் காரணக்கூறு பெற்ற நீரிழிவு ஆகியவைகள் பற்றிய நமது அறிவு முன்னேறும்போது இரத்த ஓட்டம் தடைபட்ட இரத்த நாள நோய் பற்றி நாம் புரிந்துகொள்வதும் அதிகரிக்குமென்பதை எதிர்பார்க்கலாம்.

நாளமற்ற சுரப்பிகளில் செல வாக்கித் தீர்த்ததினால் ஏற்படும் பெருக்கம் ஐயத்திற்குரியது. மரபு வழி மிகுஎடை பெற்ற எலிகளில் கணையத்திட்டுக்களில் அமைப்பு மாறுபாடுகள் அதிக வேலைப்பளுவினால் பெறப்பட்டன.[90] பிறந்த ஐந்தாவது வாரத்தில் மரபுவழி மிகுஎடை எலிகளில் கணையத்திட்டுகள் சுமாராகப் பெருக்கமடைந்திருந்தன. இதன்பிறகு பெருக்கம் பெற்ற திட்டுக்கள் 24 வாரங்கள் வரை எடுப்பான தோற்றம் பெற்றிருந்தன. இத்துடன் பீட்டா செல்களில் குறுமணிகள் உதிரலும் நிகழ்ந்தன. இக்காலக் கட்டத்தில் பிளாசுமா இன்சுலின் அளவு அதிகரித்தது. ஆனால், பிளாசுமா சர்க்கரை அளவு இயல்பாக இருந்தது 52-ஆவது வாரத்தில் பிளாசுமா இன்சுலின் மற்றும் டிரைகிளிசரைடு அளவுகள் குறைந்தன. கணையத்தில் நார்த்திசுக்களின் பெருக்கமும், பெருக்கமடைந்த திட்டுக்களில் சிறுமணியடர்த்தியுள்ள பீட்டா செல்களும் பெறப்பட்டன. இவ்வெலிகளில் எந்த வகையிலும் மிகுஎடை தோன்றும்போது கணையத்திட்டுக்கள் இயக்கமுள்ள நிலையிலிருந்ததினால் பிளாசுமா இன்சுலின், மற்றும் டிரைகிளிசரைடு ஆகியவை அதிகரித்துக் காணப்பட்டன. இதன்பிறகு

கூழையத்திட்டுகள் சிதைவுற்று, நாராகி, இன்சுலினைக் குறைத்து உற்பத்தி செய்தன.[90]

**தற்போது நடைபெற்றுவரும் ஆய்வுகளும், எதிர்காலத் திட்டங்களும்:**

முன்பு விளக்கியபடி, நீரிழிவுக் கட்டமைப்பில் அடிப்படைக் கோளாறாக நீரிழிவு நோயாளிகளின் ஆல்புமின், இயல்பான மனிதர்களின் ஆல்புமின் ஆகியவற்றின் பி சங்கிலி இணைப்புத் திறனில் உள்ள மாறுபாடு கூறப்படுகிறது. இத்தகைய பி சங்கிலி இணைப்புத்திறனை உறுதி செய்ய முடிந்தால் இந்தப் புரதக் கோளாறு, டி ஆக்ஸிரைபோ நியூக்ளிக் அமிலத்தினுடைய பேசுகளின் (bases) வரிசை அமைப்பு மாற்றத்தின் காரணமாக விளையும் ஒரு முக்கிய மரபுவழிப் பண்பாகும். இத்தகைய வேறுபாடு கொண்டுள்ள இணைப்புத்திறனை உறுதி செய்ய முடிந்தால், அதிகரித்த சினால்புமின் எதிர்ப்பு இயக்கத்தை அளவிட இது ஒரு சிறந்த முறையாக அமையும். இம்முறை தற்போது பயன்படுத்தப்படும் எலிகளின் இடையீட்டுச் சவ்வுத் திரை முறையைவிட வேகமானதாகவும் எளிதாகவும் இருக்கும். நீரிழிவு நிலையுடன் தொடர்பு கொண்டுள்ளதாகக் கருதப்படும் பல மருத்துவச் சிக்கல்களை ஆய்ந்திட இம்முறை வழிவகுக்கும்.

ஆரம்ப நிலை ஆய்வுகள்[91], இருபரிமாண கீழிறங்கும்-காகித நிறமி பிரிப்பான் (two dimensional descending paper chromatograpy) முறைகொண்டு சினால்புமின் நேர் இருப்பு (positive) மற்றும் சினால்புமின எதிர்மறை இருப்புக் (negative) கூறுகளை அமில, கார நீர்மப்பிளவுக்கு உட்படுத்தியதால் விளைந்த அமினோ அமிலங்களைப் பிரித்திட்டபோது வேறுபாடுகள் காணப்படவில்லை என்று தெரிவித்தன. போலரோகிராபிக் முறைகொண்டு (polorographic method) ஆல்புமினுள்ள தனித்த தயோல் கூறுகளை ஆராய்ந்தபோது வேறுபாடு பெறப்படவில்லை.[91] மேலும் கதிரியக்க பி சங்கிலி ஆல்புமினுடன் அடைகாக்கப்பட்டு இக்கூட்டுச் சம மின்னேற்ற குவித்தல் முறைகொண்டு (Iro electric focussing) பிரிக்கப்பட்டன.[92]

நீரிழிவு நோயாளிகள் மற்றும் நீரிழிவு தொடர வாய்ப்புப் பெற்ற நோயாளிகள் ஆகியவர்களிடமிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்புமின் கூட்டு, இயல்பான ஆல்புமின் கூட்டிலிருந்து மாறு பட்ட எடுத்துக்காட்டமைப்பை (Pattern) வழங்கியது.[92] பாலி அக்ரிளமைடு ஜெல் மின்னாற்பகுப்பு (Polyacrylamide gel electropheresis) முறைகொண்டு[93], ஆரம்பநிலை ஆய்வு செய்ததில், நீரிழிவி நோயாளிகள் நீரிழிவு நோய் தொடர வாய்ப்புப் பெற்ற நோயாளிகள் ஆகியவர்களிடமிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்புமின், இயல்பான ஆல்புமினைவிட மூலக்கூறு எடை 4000 அதிகம் பெற்றதாகயிருந்தது. நீரிழிவு நோயாளிகளின் பிளாசுமா புரதத்தில் மேற்கண்ட ஒரு பி சங்கிலி இணைந்திருப்பதை இது குறிக்கிறது.[94] நீரிழிவு நோயாளிகள் மற்றும் நீரிழிவற்ற இயல்பான மனிதர்கள் ஆகியவர்களிடமிருந்து பெறப்பட்ட ஆல்புமினில் ஆரம்பநிலை மேலும்/அல்லது இரண்டாம் நிலை வடிவமைப்பில் வேறுபாடு நிகழுமானால் இதனை நிவர்த்தி செய்வது கடினமாகும். இருப்பினும், ஆல்புமின் பி சங்கிலியினை இணைத்திடும் பண்பினை மாற்றமடையச் செய்வது சாத்தியமாகும். நீரிழிவுக்காரர்களின் ஆல்புமினுள் உள்ள மேற்கண்ட ஒரு பி சங்கிலியினைக் குறைந்த மூலக்கூறு எடைகொண்ட பொருளினால் இடப்பெயர்ச்சி செய்து இயல்பான மனிதர்களிடம் உள்ள சூழ்நிலையை உருவாக்க முடியும். முதலாவதாக, பி சங்கிலியை ஒரு முனையிலிருந்து அல்லது மற்றொரு முனையிலிருந்து கூறுபண்ணுவதை முயற்சிப்பது அறிவுப் பூர்வமானதாகும். சுருங்கக்கூறின், நீரிழிவு ஆல்புமின், இயல்பான ஆல்புமினுக்குமிடையே, பி சங்கிலி இணைப்புத் திறனின் வேற்றுமையை உறுதி செய்தால் இது பல வாப்புகளை அளிக்கும். இது கட்டமைப்பு நீரிழிவு நிலையினை முழுமையாக அறிந்துகொள்ளவும் இதனைக் குறியீடாகக் கொண்டு கார்போஹைடிரேட் ஏற்புத்திறன் கோளாறு குறிகுணங்கள் வெளியாவதற்கு முன்பே இந்நிலைக்குப் புதுவகையான மருத்துவம் அளித்திட வழிவகை செய்யும்.

## REFERENCES

1. Seltzer, H.S., Allen, E.W.; J. Lab. Clin Med., *62*, 1014 (1963).
2. Cerasi, E., Luft, R.; Lancet, ii, 1359 (1963).
3. Cerasi, E., Luft, R.; Acta. Endoginol. (Kloh), *55*, 278 (1967).
4. Goldner, M.G., Clark, D.E.; J. Clin. Endoginal Metab., *4*, 194 (1944).
5. Mccullagh, E. P., Cook, J.R., Shirley, E.K.; Diabetes, *7*, 298 (1958).
6. Whitfield, A.G.W., Crane, C.W., French, J.M., Bayley, T.J.; Lancet, 1, 675 (1965).
7. Maclean, N., Ogilvie, P.F.; Diabetes, *8*, 83 (1959).
8. Lazarys, S.S., Volk, B.W.; The pancreas in Human and Experimental Diabetes (1962).
9. Gepts, W.; Diabetes, *273* (1969).
10. Bloodworth, J.M.B.; Metabolic Disorders, suppl. I; Early Diabetes, *260* (1970).
11. Vallence - Owen, J., Hurlock, B., Please, N.W.; Lancet, *ii*, 583 (1955).
12. Berson, S.A., Yalow, R.s ; Ciba Fdn. Colloq. Endoginol., *14*, 187 (1962).
13. Yalow, R.S , Glock, S.M., Roth, J., Berson S.A.; Ann. N.Y. Acad. Sci., *131*, 357 (1965).
14. Danowski T.S., Lombardo, Y.B:, Mendelsohn, L.V., Corredor, D.G., Margan, O.R., Sabeh, G.; Metabolism. 18, 731 (1969).

15. Fraser, R ; Scientific basic of Medicine, *206* (1970).

16 Gemmill, G.L.; Bull. Johns Hopkins Hosp., *68*, 329 (1941).

17. Stadie, W.C., Zapp, J.A. Jr.; J. Biol. Chem., *179* 55 (1947).

18. Krahl, M.E., Park, C.R.; J. Biol. Chem., *174*, 939 (1948).

19. Vallence - Owen, J.; Diabetes, *5*, 248 (1956).

20. Vallence - Owen, J.. Wright, P.H.; Physiol Rev., *40*, 219 (1960).

21. Vallence - Owen, J., Hurlock, B.; Lancet, *i*, 68 (1954).

22. Gundersen, K., Williams, R.H.; Proc. Soc. Exp. Biol, Med., *105*, 390 (1960).

23. Vallence - Owen, J., Dennes, J., Campbell P.N.; Lancet, *ii*, 336 (1958).

24. Jackson, W.P.V.; Postgrad. Med. J., *35*, 287 (1959).

25. Vallance - Owen, J., Lilley, M.D.; Lancet, *i*, 806 (1961).

26. Bajaj, J.S., Vallance-Owen, J.; Horm Metab. Res., *6*, 85 (1974).

27. Ensinck, J W., Mahler, R.J., Vallance-Owen, J.; Biochem J., *94*, 150 (1965).

28. Alp, H., Recant, L.; J. Clin. Invest., *44*, 870 (1965).

29. Lowy, C., Blanshard, C., Phear, D.; Lancet, *i*, 802 (1961).

30. Alp, H., Chaplin, H., Recant, L.; J.Clin, Endocrinol., *26*, 340 (1966).

31. Chhina, G.S., Bajaj, J.S.; Insulin and Metabolism, *155*, (1972).

32. Bajaj, J.S., Bansal, D.D., Jindal, H.O; Acta Diabetol. Latina (1974) Inpres.

33. Dunn, P.G.M., McMaster, D., Vallance-Owen, J.; Unpublished Observations (1974).

34. Kammerer, L., Bretan, M., Steingaszner, O.; Diabetologia, *6*, 473 (1970).

35. Vallance-Owen, J., Dennes, J., Campbell, P.N.; Lancet *ii*, 696 (1958).

36. Vallance-Owen, J., Lilley, M.D.; Lancet *i*, 804 (1961).

37. Bornstein, J., Park, C.R.; J.Bid. Chem., *205*, 503 (1953).

38. Vallance-Owen, J., Lukens, F.D.W.; Studies on Insulin antagonism in Plasma, *60*, 625 (1957).

39. Jervell, J., Vallance-Owen, J.; Lancet, *ii*, 1253 (1967).

40. Bajaj, J.S., Valance-Owen, J.; Diabetologia, *7*, 133 (1971).

41. Vallance-Owen, J.; Diabetologia, *2*, 248 (1966).

42. Navarrete, V.N., Tarres, I.H.; Diabetes, *16*, 57 (1967).

43. Ehrlich, R.M., Martin, J.M.; Diabetes, *15*, 400 (1966).

44. Vallance-Owen, J.; Diabetes: Its Physialogical and Biochemical Basis (1975).

45. Vallance-Owen, J., Ashton, W.L.; Diabetes *12*, 356 (1963).

46. Kammerer, L., Bretan, M., Nemesanszly, L., Jakali, L., Virag, S.; Lancet, *ii*, 1366 (1966)

47. Vallance-Owen, J., McMaster, D., Bajaj, J.S.; Lancet, *ii*, 358 (1973)

48. Pederson, L.M., Tygstrup, L., Pederson, J.; Lancet, *i*, 1124 (1964)

49. Vallance-Owen, J., Braithwaite, F., Wibon J.S.P.; Lancet, *ii*, 912 (1967)

50. Wilson, J.S.P., Valance - Owen, J.; Lancet, *ii*, 940 (1966)

51 Pyke, D.A.; Postgrad. Med. J., *35*, 261 (1959)

52. Alp. H., Recant, L.; Metabolism, *13*, 609 (1964).

53. Kipnis, D.M., Stein, M.F.; Ciba Fnd. Colloq. Endocrinol., *15*, 156 (1964).

54. Vallance - Owen, J.; Brit. J. Dermatol. *81*, 9 (1969).

55. Cunliffe, W.J., Hall, R., Newell, D.J., Stevenson, C.J.; Brit. J. Dermatol., *8* , 135 (1968).

56. Dawber, R.P.R , Bleehan, S.S., Vallance-Owen, J.; Brit, J. Dermatol., *84*, 600 (1971).

-7. Tomizawa, H.H., Halsey, Y.D.; J. Biol. Chem., *234*, 307 (1959).

58. Ensinck, J.W., Coombs, C.J.; Williams, R.H., Vallance-Owen, J.; J. Biol. Chem., *239*, 3377 (1964 ).

59. Zahn, H., Gutte, B., Gattner, H.G.; Diabetologia, *41*, 118 (1968).

60. Alburn, H.E., Fenichel, R.C.; Nature (lond). *213*, 515 (1967).

61. Fenichel R.L., Bechmann, W.M., Alburn, H.E., Diabetes, *17*, 67 (1968).

62. Vallance-Owen, J.; Modern Irends in Endocrinology, *152* 3rd edition (1967).

63. Sanger.,; Biochem. F.J., *44*, 126 (1949).

64. Vallance-Owen, J., Bansal, D.D.; unpublished observations (1974).

65. Kaneto, A., Kosuka, K., Nakao, K.; Endocrinology, *80*, 530 (1967)

66. Elgee, M.J., Williams, R.H.; Diabetes, *4*, 8 (1955).

67. Costiner, E., Milcu, St M., Oprescu, M., Simionescu. L.; Absts. 7th Congr. Int. Diabetes Fed. (1970).

68. Roth, J. Glick, S.M., Yalow, R.S., Berson S.A.; Metabolism, *12*, 577 (1963).

69. Vallance-Owen, J.; Ciba Edn Colloq. Endocrinol., *15*, 217 (1964)

70. Sonsken, P.H., J. Roy. Coll. Phys. Lond., *8*, 220 (1974)

71. Bajaj, J.S., Vallance-Owen, J.; Lancet, *i*, 16 (1971)

72. Paulsen, E.P., Richenderfer, L., Ginsberg Fellner, F.; Diabetes, *17*, 261 (1968).

73. Jackson, W.P.U., Van Miegham, W., Keller, P.; Lancet, *1*, 1040 (1972).

74. Danowski, T.S., Lombardo, Y.B., Mendelsohn, L.V., Corredor, D.G., Morgan, C.R., Sabeh, G.; Metabolism, *18*, 731 (1969).

75. Cerasi, E., Wahren, J., Luft, R., Felig, P.; Diabetologia, *9*, 63 (1973).

76. Wahrn, J., Felige, P., Cerasi, E., Luft, R., Henpler, R.; Clin. Sci., *44*, 493 (1973)
77. Meek, J. C., Doffing, K. M., Bollinger, R. E.; Diabetes, *17*, 61 (1968)
78 Smith, M. J., Hall, M. R. P.; Diabetologia, *9*, 387 (1973)
79. Medley, D.R.K.; Quart J. Med., *34*, 111 (1965)
80. Yalow, R.S., Berson, S. A.; Diabetes, *9*, 254 (1960)
81. Hales, C. N., Walker, J. B., Garland P. B., Randle, P. J.; Lancet, *i*, 65 (1965)
82. Bieneir, J., Vallance - Owen, J.; Lancet, *ii*, 1390 (1969)
83. Vallance - Owen, J.; Ann. N. Y. Acad. Sci., *131* 315 (1965)
84. Peters, N., Hales, C.N.; Lancet: *i*, 1144 (1965)
85. Nikkila, E. A., Tatu, A. M., Vesenne, M., Pelkonen, R.; Lancet, *ii*, 508 (1965)
86. Stout, R.W.; Lancet, *ii*: 702 (1968)
87. Stout, R. W.; Lancet, *ii*, 467 (1969)
88. Mahler, R. J.; Quartz. J. Med., *34*, 484 (1965)
89. Stout, R. W., Vallance -Owen, J.; Lancet, *i*, 1078; (1969)
90. Shino, A., Matsuo, T., Iwatsuka H., Suzuoki, Z.; Diabetologia, *9*, 412 (1973)
91. Bajaj, J. S., Bansal, D. D., Gary, S. K., Bansal, N.; Acta Diabetol. Latina, *10*, 1061 (1973)
92. Asquith, R. S., Otterburn, M. s., Francis, T. T.; unpublished observations (1974)
93. Dunker, A. K., Rueckert, R. R.; J. Bio. Chem. *244*, 5074 (1969)
94. Taylor, W. H., Vallance - Owen, J.; Unpublished observations (1974).

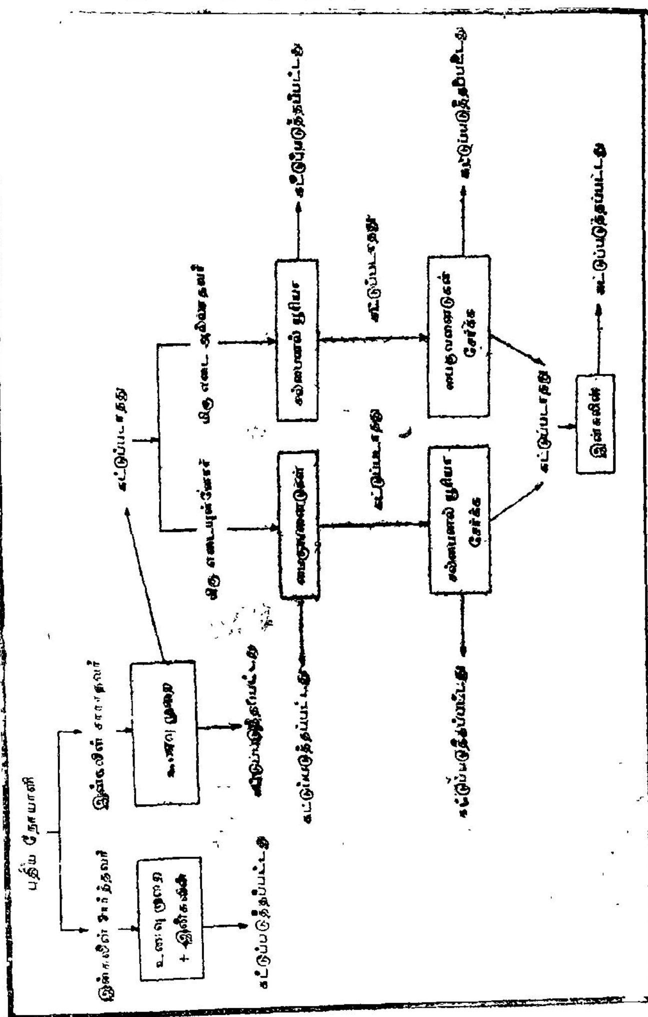
# 10. நீரிழிவு மருந்துகள்

மருத்துவம் மற்றும் பொருளாதார அடிப்படையில் நீரிழிவு நோய் மிக முக்கியமானதாகும். அமெரிக்காவில் மக்கள் தொகையில் 5 விழுக்காட்டினர் நீரிழிவு நோய் பெற்றிருக்கிறார்களென்று நம்பப்படுகிறது. ஆனால் 1977-இல் 48 இலட்ச மக்கள் (2.3%) நீரிழிவு நோயாளிகள் எனக் கணக்கிடப் பட்டது.[1,2] இவர்களில் 4 இலட்சம் மக்கள் இன்சுலின் தேவையுடைய நீரிழிவு நோயினைப் பெற்றிருந்தார்களென்றும் மற்றவர்கள் இன்சுலின் தேவையில்லாத நீரிழிவிலிருந்து குளுகோசு ஏற்புத்திறன் கோளாறு வரை பலதரப்பட்ட நீரிழிவினைப் பெற்றிருந்தார்களென்றும் கணிக்கப்பட்டது.

நீரிழிவு நோயின் மிகக் கடுமையான விளைவுகளாக, உயிருக்கு ஆபத்தை விளைவிக்கும் கீடோ அமில நிலையைத் தவிர, நாட்பட்ட தன்மை கொண்டு நீரிழிவு தோன்றி நீண்ட காலம் கடந்து தோன்றும் நோய்களாக, தமனிக் கொழுப்புப் படிவிறுக்கம், குண்டிக்காய் நோய், கருவிழி நோய், நரம்பு நோய், கண் கண்ணாடி வில்லைகள் மங்கிய நிலை ஆகியவை உண்டாகின்றன.[3] இத்தகைய சிக்கல்கள் இரத்தக் குளுகோசு அளவுகளின் மிகையால் விளைவனவாகும். நீரிழிவுப்பண்டுவத்தின் முக்கியக் குறிக்கோளாகக் கடுமையாய் இரத்தக் குளுகோசு அளவினைக் கட்டுப்படுத்துவதும் இதனால் இது இயல்பான பட்டினி அளவிற்கும், மற்றும் உணவு உண்டபிறகு நிகழும் இரத்தக்குளுகோசு அதிகரிப்பு இயல்பான அளவிற்கும் நெறிமுறைப்படுத்தப்படுவது அமைந்துள்ளது.[4-9]

நோய்க் கடுமையின் அடிப்படையில் உயர்ந்த இரத்தக் குளுகோசு அளவு, உணவமைப்பை மாற்றுவது, எடைகுறைப்பு (குறிப்பாக மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகளிடம்), வாய்வழி நீரிழிவு நிவாரண மருந்து, இன்சுலின் ஆகியவற்றால் குறைக்கப் படுகிறது. பல்கலைக் கழகக்குழு நீரிழிவுத் திட்ட முரண்பாட்டின் பின் விளைவாக, இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளி

களுக்கு மருத்துவமளிப்பதில் முதற்கட்டமாக, உணவும், எடைகுறைப்பும் வலியுறுத்தப்படுகிறது. வாய்வழி மருந்துகளும் கடைசியாக இன்சுலினும், முதற்கட்ட மருத்துவம் பயனளிக்




படம்-1 : வாய்வழி நீரிழிவு மருந்துகளின் மருத்துவ முறைப்பின் ஒழுங்கியக்க அட்டவணை

காத போது பயன்படுத்தப்படுகின்றன. நவீன மருத்துவத்தின் ஓர் எடுத்துக்காட்டு படம் 1-இல் விளக்கப்பட்டுள்ளது. பைகுவனைடுகள் மரணத்தைத் தோற்றுவிக்கும் லேக்டிக் அமில நிலையினை விளைவிப்பதால், சில நாடுகளில் இவை பயன்படுத்தப்படுவதில்லை. பல ஆய்வுகள், வாய்வழி மருந்துகளும் மற்றும் இன்சுலினும், இயல்பான கட்டுப்பாட்டு இரத்தக் குளுகோசினை விளைவிப்பதில்லையென்றும், இவை நாட்பட்ட சிக்கல்களின் முன்னேற்றத்தைத் தடைசெய்வதில்லையென்றும் தெரிவிக்கின்றன. [10-13]

ஸ்லேட்டரினால் [14], 20 ஆண்டுகளுக்கு முன் வாய்வழி நீரிழிவு மருந்துகள் பற்றிய மறுசீராய்வுக் கட்டுரை எழுதப்பட்ட போது, சல்பனைல் யூரியாக்கள், பைகுவனைடுகள் ஆகியவையே பயனுள்ள நீரிழிவு மருந்து வகைகளாக அமைந்திருந்தன. தற்போதும் இதே சூழல்தான் நிலவுகிறது. ஆனால், இந்த இருவகையான மருந்து இனங்களிலும் பலவகையான உருமாற்றம் பெற்ற மருந்துகள் சேர்க்கப்பட்டுள்ளன. நீரிழிவு மருந்துகள் அதிக எண்ணிக்கையில் நூற்களில் இடம் பெற்றாலும் அல்லது தனி உரிமை ஏட்டில் பதிவு பெற்றாலும் இருபது ஆண்டுகளில் நீரிழிவுச் சிகிச்சையில் புதிய உருவமைப்பு கொண்ட மருந்து அறிமுகப்படுத்தப்படவில்லை. நாட்பட்ட பண்டுவத்தில் நச்சுவிளைவுகளை ஏற்படுத்தாத பயனுள்ள மருந்துகளைக் கண்டுபிடிப்பதில் உள்ள சங்கடத்தினை இது விளக்குவதாக உள்ளது.

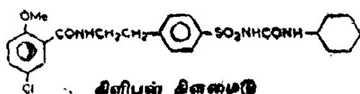
இத்தகைய முயற்சியில் ஏற்படும் சங்கடத்தின் ஒரு பகுதியானது மனித நீரிழிவிற்குரிய பிராணி மாதிரிகளை உண்டாக்குவதில் உள்ள சிக்கலாகும். (வழக்கமாகப் பட்டினியாய் வைக்கப்பட்ட எலிகள், சுண்டெலிகள், சீமைப்பெருச்சாளிகள் ஆகியவற்றில் நீரிழிவு மருந்துகளின் இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைப்பு திறன் அளவிடப்படுகிறது அல்லது குளுகோசு வழங்கியபிறகு சர்க்கரை ஏற்புத்திறனின் முன்னேற்றம் இம்மருந்துகள் வழங்கிய பிறகு அளவிடப்படுகிறது) இத்தகைய சிக்கல், இரத்தச்

சர்க்கரையினைக் கட்டுப்படுத்தும் சிக்கல் மிக்க வளர்சிதை மாற்றத்தாலும் விளையலாம்.

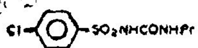
இக்கட்டுரையில் தற்போது நீரிழிவு மருத்துவத்தில் பயன் படுத்தப்படும் மருந்துகள் பற்றியும் இந்நோயில் பயன் அளிக்க வல்ல மருந்துகள் பற்றியும் விரிவாக விளக்கப்படும்.

**சல்பைனல் யூரியாக்களும், இது தொடர்பான மருந்துகளும்.**
**விற்பனையாகும் மருந்துகள்:**

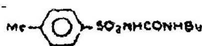
கிளிபன் கிளமைடு (Gliben—clamide) [1 gliburide glybenzyclamide, HB—419] என்ற மருந்து உயர்ந்த திறன் கொண்ட மருந்தாகும். ஆரம்ப சல்பனைல் யூரியா குடும்பத்தைச் சார்ந்த மருந்துகளான கார்புடமைடு [9] (Carbutamide,) மற்றும் டொல்புடமைடு [3] (Tolbutamide )[15] கண்டுபிடிக்கப்பட்டு இருபது ஆண்டுகளுக்குப் பிறகு இது செயற்கை முறையில் தயாரிக்கப் பட்டதாகும். பிராணிகளிலும் [16] மற்றும் மனிதர்களிலும் [17] கிளிபன்கிளமைடு, டொல்புடமைடைவிட எடை அடிப்படையில் 250 மடங்கு திறன் மிக்கதாகும். 5–குளோரோ–2–மீதாக்ஸி பென்ஸ் அமிடோ ஆல்கில் பக்க சங்கிலி இணைப்பில் இது டொல்புடமைடிலிருந்து மாறுதலடைகிறது. சல்பனைல் யூரியா வரிசையின் உருவமைப்பு இயக்க உறவுகளும் [18], உயர் திறன் மிக்க பக்க சங்கிலியினை சல்பனைல் அமினோபிரிமிடின் களுக்கும் (Sulphonyl amino pyrimidines) [19] சல்பனைல் செமிகார்பசைடுக்கும் (Sulphonyl semicarbazide) இணைப்பதால் ஏற்படும் விளைவுகளும் விரிவாகத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளன.




கிளிபன் கிளமைடு



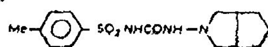

குளோர்புரபமைடு



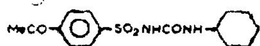

டொல்புடமைடு



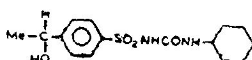

டொலசமைடு



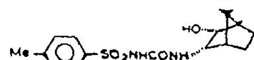

கிளிக்லாசைடு



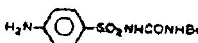

அசிடோ ஹெக்சமைடு




எல் ( – ) ஹைட்ராக்ஸி ஹெக்சமைடு



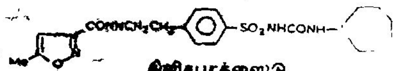

கிளிபோர் நுரைடு



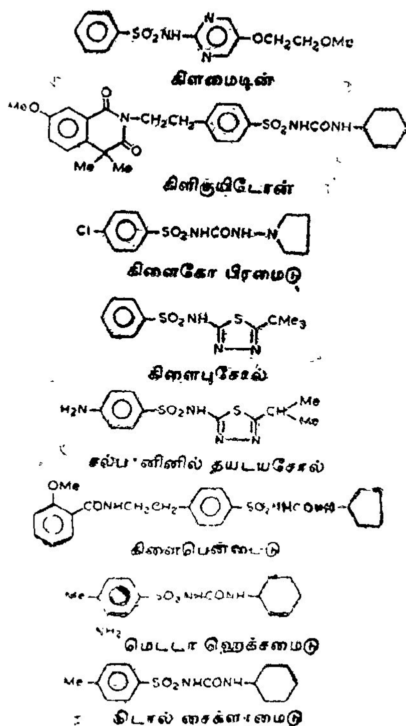

கார்புடமைடு




கிளிபிசைடு




கிளிசபாக்ஸைடு




படம்-2 : வாய்வழி நீரிழிவு மருந்துகள்

மனிதர்க்குச் சிரை வழியாகச் செலுத்திய பிறகு இம் மருந்து விளைவிக்கும் இன்சுலின் வெளியீட்டு வரைபடம் டொல்புடமைட் அளிக்கும் வரைபடத்திலிருந்து மாறுபட்டிருந்தது. இது இன்சுலின் அளவுகளில் மெதுவான, ஆழமில்லா எழுச்சியினை ஏற்படுத்தியது. இம்மருந்தினை ஒரு மணி இடைவேளையில் பலமுறை வழங்கும்போது இதன் செயல் திறன் இழக்கப்படவில்லை. இன்சுலின் வெளியீட்டில், குளுகோசுடன் இது கூட்டு இயக்க விளைவினை ஏற்படுத்துகிறது.[21] மற்றைய ஆய்வாளர்களின் குழு கிளிபன்கிளமைடுக்கும்

டொல்புடமைடு[3], கிளிபார்னுரைடு[8], கிளிசாக்ஸைபைடு[11] அல்லது கிளிகுயிடோன்[13] ஆகியவற்றுக்குமுள்ள இந்த வேறு பாட்டினைச் சிறை வழியாக மருந்து வழங்கி உறுதி செய்துள்ளனர்.[12] குளுகோசுக் கூட்டு இயக்கவிளைவில் (synergism) இதுபோன்ற மாறுதல் பெறப்படவில்லை. எல்லாச் சல்பைனல் யூரியா மருந்துகளின் இன்சுலின் வெளியீட்டு வரைபடங்கள், வாய் வழியாக மருந்து வழங்கிய போது ஒன்றன்மேல் ஒன்று படிவதாக அமைந்திருந்தன. ஆகவே கிளிபன்கிளமைடுக்கும் ஏனைய சல்பனைல் யூரியா மூலகங்களுக்குமிடையே எவ்வித மாறுதலுமில்லை என்று முடிவெடுக்கப்பட்டது.[22-25] சில மருத்துவர்கள் கிளிபன்கிளமைடு, ஏனைய பழைய சல்பனைல் யூரியா மருந்துகளான டொல்புடமைடு கார்புடமைடு[9] அல்லது கிளைகோமயசின்[12] ஆகியவற்றை விட நீரிழிவினைக் கட்டுப் படுத்துவதில் மிகச் சிறந்ததாக இருக்கிறதென்று உரிமை கொண்டாடினாலும், இதர ஆய்வாளர்கள் நன்கு கட்டுப்பாடு செய்யப்பட்ட மாறக்கூடிய அளவினைக் கொண்ட நீண்டகால பண்டுவ ஆய்வில் மற்ற சல்பனைல் யூரியா மருந்தான குளோர்புரமைடினை[2] விட கிளிபன்கிளமைடு உயர்ந்ததாக யில்லையென்று தெரிவித்தனர்[26,27]. ஏனைய சல்பனைல் யூரியாக்களான டொல்புடமைடு, கார்புடமைடு, கிளைகோட யாசின் ஆகியவற்றால் தொடர்ந்து கட்டுப்பாடு பெறாத நீரிழிவு நோயாளிகள் கிளிபன்கிளமைடு பண்டுவத்தில் பயன்பெற்றார் கள்.[28] இரண்டாம் தர வீழ்ச்சியின் நிகழ்வு, பழைய சல்பனைல் யூரியாக்களை விட கிளிபன்கிளமைடு பண்டுவத்தில் குறைந் திருப்பதாகத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[29] ஆனால் இம்முடிவு மற்றொரு ஆய்வு முடிவினால் ஆதரிக்கப்படவில்லை.[26] மற்றொரு முக்கிய பயனாவது திறன் குறைந்த சல்பனைல் யூரியா மருந்துகளை (குளோபுரமைடு அல்லது டொல்புடமைடு) விட கிளிபன்கிளமைடு ஆல்கஹாலுடன் கேடு விளைவிக்கும் உள்வீட்டு வினை காட்டுவதில்லை. இது குளோர்புரமைடு அல்லது மற்றைய சல்பனைல் யூரியாக்களைப் போல் தவறான வழியில் பயன்படுத்துவதற்கு எதிர்ப்பு நோய்க்கூறுகளை (antabuse syndrome) விளைவிப்பதில்லை.

எப்படியிருப்பினும், கடந்த சில ஆண்டுகளில் கிளிபன்கிள மைடு வணிக அடிப்படையில் ஒரு மாபெரும் வெற்றிப்படைப் பாகும். ஆரில் சல்பனைல் யூரியாக்களின் பேராநிலைகளில் அமிடோ ஆல்கைல் (Amidoalkyl) தொகுதிகளை இணைப்ப தால் பல போலிகள் உருவாகியுள்ளன.

நீரிழிவுச் சிகிச்சையில் கிளிபன் கிளமைடு 1.25 – 20 மி.கி என்ற அளவில் இயக்கமுள்ளதாக உள்ளது. நடைமுறையில் ஒரு நாளைக்கு 2.5 – 15 மி.கி. என்ற அளவில் பயன்படுத்தப் பட்டு வருகின்றது[17, 31]. மனிதரில் இம்மருந்து வாய்வழியாக உட்கொள்ளும்போது 50% குடலில் உறிஞ்சப்பட்டு இரத்தத்தில் சேருகிறது. சிரை வழியாகச் செலுத்தும்போது இதன் பிளாசுமா அரை வாழ்வு இருநிலை கொண்டதாக இருந்தது. இவை 0.38 மற்றும் 6.6 மணிகளாகும். வாய் மூலம் உட்கொள்ளும்போது அரைவாழ்வு கால அளவுடன் அதிகரிக்கிறது. மனிதரில் கிளிபன் கிளமைடு வளர்சிதை மாற்றமாக முக்கியமாக சைக்லோ ஹெக்சைல் வளையத்தில் ஹைட்ராக்ஸைல் தொகுதியினைத் தொகுக்குமியக்கம் நடைபெறுகிறது. முக்கிய விளைபொருளாக 4-டிரான்ஸ் ஹைட்ராக்ஸி பிறவியும் மிகக் குறைந்தவளவில் 3-சிஸ் ஹைட்ராக்ஸி விளைபொருள்களும் கிடைக்கின்றன.[32, 33]

குளோர் புரபமைடு (Chlorpropamide) ([2] P 607,) ஆரம்பத் தில் நீரிழிவு சிகிச்சையில் வெற்றியடைந்த சல்பனைல் யூரியா மருந்துகளுள் ஒன்றாகும்.[34] இதன் சிறப்புப் பண்பாவது, இது நீண்ட பிளாசுமா அரைவாழ்வான 24-42 மணிகள் மனிதரில் நீடித்திருப்பதாகும். ஏனெனில் அநேகமாக டொல்புடமைடின் நிலையற்ற மெதைல் கூறானது ஒரு குளோரின் அணுவால் இடப்பெயர்ச்சி செய்யப்பட்டுள்ளது.[35] மனிதரில் குளோர்புரப மைடு எந்தவித மாற்றமும் அடையாமல் வெளியேற்றம் செய்யப் படுகிறதென்ற முந்தைய நம்பிக்கைக்கு எதிராக [36] டரப்பைல் பக்க சங்கிலியின் இரண்டாவது நிலையில் மனிதரிலும், எலி களிலும் ஹைட்ராக்ஸைடு ஏற்றம் நிகழ்கிறதென்றும் புரப்பைல் நைட்ரஜன் பிணைப்பு விலக்கப்படுகிறதென்றும் தெரியப் படுத்தப்பட்டுள்ளன.[35, 37] இதன் மருந்தியக்கப் பண்பின் காரண

மாக குளோர்புரபமைடினை ஒரு நாளைக்கு ஒரு வேளை வழங்கினால் போதுமானதாகும். நீரிழிவு சிகிச்சையில் பயனளிக்கும் அளவாக 100–500 மி.கி. அமைகிறது.[31]

இது, ஆன்டி டையூரடிக் ஹார்மோனை (anti-diuretic hormone) அதிகம் சுரக்கச் செய்து இந்த ஹார்மோனுக்கு குண்டிக்காயில் கூருணர்வை அதிகரித்ததும் நீர்மப்பெருக்க சோடியக் குறைவை (dilutional hyponatremia) விளைவிக்கிறது. இது குளோர்புரபமைடின் சிறப்புக் குணமாகும்.[38] எதிர்மாறாக, கிளிபன் கிளமைடு சிறு நீர்ப்பெருக்கி இயக்கம் பெற்றுள்ளது. சர்க்கரையற்ற சிறுநீர்ப் பெருக்க நோயில் (Diabetes insipidus) ஏடிஹெய்ச்சின் வெளிப்புற விளைவுகளை இது தடைசெய்கிறது.[39]

டொல்புடமைடு (Tolbutamide 4 டி–860), நீரிழிவு சிகிச்சையில் வெற்றிகரமான பழமையான சல்பனைல் யூரியா வேதிமங்களில் ஒன்றாகும். ஒப்பிடுகையில் இது குறைந்த திறனுள்ளது.[40] மனித அளவுகள் ஒரு நாளைக்கு 500–3000 மி.கி.[31,45]. மனிதர்களிடம் இது நன்கு வளர்சிதை மாற்றமுறுகிறது. முக்கியமாக மெதைல் தொகுதி கார்பாக்ஸிலிக் அமிலத் தொகுதியாக மாற்றமுறுகிறது. பிளாசுமா அரைவாழ்வு 4–8 மணிகளாகும்.[42,43]

நீரிழிவுப் பண்டுவத்தில் டொல்புடமைடின் நீண்ட காலப் பயன்கள் பற்றி எதிர்நோக்கிய யுடிபிஜி ஆய்வில் கணிக்கப்பட்டது. எதிர்பார்த்த நன்மையான விளைவுகளுக்கு மாறாக, மருந்து வழங்கப்படாத அல்லது இன்சுலின் வழங்கப்பட்ட குழுக்களுடன் ஒப்பிடுகையில் டொல்புடமைடு குழுவில் இதய இரத்த நாள இறப்பு அதிகரித்திருந்தது.[44] இருப்பினும் இத்தகைய முடிவின் நம்பகமான தன்மை பற்றிக் கேள்வி எழுப்பப்பட்டது. இந்த ஆய்வுகளின் சரியான அமைப்பு, செயலாக்கம், செய்தி அணுகுமுறை ஆகியவற்றின் அடிப்படையில் இந்த ஆய்வு குறை கூறப்பட்டுள்ளது. மருந்தின் விளைவுகளைக் கருத்தில் கொள்ளாது, டொல்புடமைடு ஒரே அளவில் வழங்கப்பட்டமையும், போதுமான எண்ணிக்கையில்லாத நோயாளி குழுப்பிரித்தலும், மிகக் குறைந்த அடிமட்ட செய்திக்

கூறுகளும், பொருத்தமற்ற உயிரியல் புள்ளி விவரங்களும் குறை கூறப்பட்டுள்ளன. மற்ற ஆய்வுகள், இரத்த நாள நோய்களில் டொல்புடமைடின் தீய விளைவுகளைப் பற்றிக் குறிப்பிடவில்லை. தற்போது இத்தகைய முரண்பாடுகள் இன்னும் தீர்க்கப்படவில்லை. மேலும், இவ்வாய்விலிருந்து நம்பக மான முடிவு பெறமுடியுமாவென்பதும் தெளிவாக இல்லை. அல்லது டொல்புடமைடு பற்றிய முடிவுகள் மற்ற சல்பனைல் யூரியாக்களுக்கும் பொருந்துமா என்பதும் தெளிவாகத் தெரிய வில்லை. யுடிபிஜி ஆய்வினைப் பற்றி ஆதரிக்கும் கருத்துக் களும் [45-49], மறுப்புத் தெரிவிக்கும் கருத்துக்களும் [50-59] வெளி யாகியுள்ளன.

டொலசமைடு (Tolazamide (4) u - 17835), சல்பனைல் செமி கார்பசைடு குடும்பத்தைச் சேர்ந்தது. ஒரு நாளைக்கு 100-1000 மி.கி. என்ற அளவில் இயக்கமுள்ளதாக உள்ளது. மனிதர்களிடம் இதன் அரைவாழ்வு நேரம் 7 மணிகளாக உள்ளது. இது இயக்கமுள்ள அல்லது இயக்கமற்ற விளை பொருளாக அரோமெடிக் மெதைல் தொகுப்பு ஆக்ஸிஜனேற்ற மடைவதன் மூலம் ஹெக்சாஹைட்ரோ அசெபின் வளையம் 4ஆவது நிலையில் ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுதி தொகுத்தல் மூலமும் அல்லது இது பேரா-டொலியீன் சல்பனாமைடாக மாற்றமடைவது மூலமும் மாற்றமடைகிறது.[60-62] டொலசமைடு ஒரு நாளைக்கு ஒரு வேளை வழங்கினால் போதுமானது. சல்பனைல் யூரியாக்களுக்கு எதிர்ச்செயல் காட்டாத நோயாளி களில் பெரும்பான்மையினரில் (ஆரம்ப நிலை அல்லது இரண்டாம் நிலைத் தோல்வி) டொல்சமைடு பயனுள்ளதாக அமைந்துள்ளது.[63]

கிளிக்லாசைடு (Gliclazide) (5) S-1702, S-852) இன்னொரு செமிகார்பசைடின் பிறவியாகும். டொல்புடமைடைவிட மிகத் திறனுடன் நீண்ட நேர இயக்கமுள்ள மருந்தாகும்.[64] இதன் மருத்துவ அளவானது ஒரு நாளைக்கு 80-320 மி.கி. ஆகும். இதன் அரை வாழ்வு நேரம் 12 மணிகளாகும். பக்கச் சங்கிலி யில் ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுதி தொகுக்கப்படுவதனால் இது

வளர்சிதை மாற்றமடைகின்றது.[65] இம்மருந்தானது, பிளேட்லெட்டுகளின் பசைத்தன்மையினைக் குறைத்து, பிளேட்லெட்டுகள் ஒன்றுகூடித் திரளாவதைத் தடைசெய்வதுடன் பைப்ரின் கட்டியைக் கரைக்கும் திறனையும் பெற்றுள்ளது. ஆகவே பிராணிகளில் நுண் இரத்தக் குழாய்களை இம்மருந்து பாதுகாக்கிறது.[66,67] இக்கணிப்புகள் நீரிழிவு இரத்த நாளச் சிக்கல்களைத் தடை செய்வதற்கு அல்லது குணமாக்குவதற்கு இம்மருந்தின் திறனான பயன் வாய்ப்புகளைத் தெரிவிக்கின்றன. இருப்பினும் மற்றுமொரு ஆய்வாளர் குழு, பிளேட்லெட்டுகள் ஒன்று கூடித் திரளாவதைத் தடை செய்யும் இயக்கத்தினை மற்ற பலதரப்பட்ட சல்பனைல் யூரியா மருந்துகளும் இதனைச் சார்ந்த மற்ற மருந்துகளும் பெற்றுள்ளன வென்றும், இந்த விளைவு நீரிழிவு சிகிச்சையில் பெறப்படும் மருந்து அளவினால் உண்டாவதில்லை என்றும் தெரிவித்துள்ளது.[64,68,69]. நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் கிளிக்ளாசைடையும் கிளிபன்கிளமைடையும் ஒப்பு நோக்கையில் மருத்துவப் பயனுள்ள அளவுகளில் இரு மருந்துகளும் குறைந்த அளவு ஏடிபி (ADP) வழங்கிய பிறகு பிளேட்லெட்டுகளின் திரட்சியைக் குறைத்தன. ஆனால் கிளிபன்கிளமைடு மட்டும் அட்ரினலின் அல்லது கொல்லாசன் போன்றவற்றுக்குப் பிளேட்லெட்டுகளின் எதிர்ச்செயலைக் குறைத்தது.[70]

அசிடோஹெக்சமைடு (Acetohexamide[6]), பழைய சல்பனைல் யூரியாக்களில் ஒன்றாகும். மனிதரில் இது இயக்கமுள்ள விளைபொருளான எல்-(L-) ஹைட்ராக்ஸி ஹைக்சமைடு (L-(-) (Hydroxyhexamide) ஆக மாற்றமடைகிறது. தாய் மருந்தானது அரை வாழ்வு நேரமாக 1.6 மணியைப் பெற்றுள்ளது. இதன் வளர்சிதை மாற்ற விளைபொருளின் அரை வாழ்வு நேரம் சுமாராக 5 மணிகளாகும்[61,71], மருத்துவத்திற்காக பயன்படுத்தப்படும் அளவு ஒரு நாளைக்கு 250-1500 மி.கி.[41].

கிளிபோர்நுரைடு (Glibornuride [8] Ro-6-4563, glybornuride), சல்பனைல் யூரியாக்களில் ஒன்றாகும். இது திறன் மிக்க மருந்தாகும். டொல்புடமைடைவிட 40 மடங்கு திறன் கொண்ட

தாகவும், கிளிபன்கிளமைடின் திறனில் 1/5 பங்கு கொண்டதாகவும் உள்ளது. சல்பனாமைடுக் குழுவின் பேரா நிலையில் மாயா ஜால அமிடோ ஆல்கிண் சங்கிலித் தொடர் கிளிபோர்நுரைடில் இல்லை. [71-75] இதன் மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 6.25-75 மி.கி [31,76], இம்மருந்து நன்கு குடலினால் உறிஞ்சப்படுகிறது. இதன் அரை வாழ்வு நேரம் 8-10 மணிகள்.[77,78] இது இயக்கமற்ற வளர்சிதை மாற்ற விளைபொருளாக மிகுந்த ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுப்பினால் மாற்றப்படுகிறது.[79]

கார்புடமைடு (Carbutamide [9] Bz-55), நீரிழிவு மருத்துவத்தில் பயன்படுத்தப்பட்ட முதல் மருந்தாகும். [80] இம்மருந்து எலும்பு மஞ்சையில் நச்சு விளைவுகளைச் சில நோயாளிகளுக்கு ஏற்படுத்தியதால், சில நாடுகளில் இது நீக்கப்பட்டுவிட்டது. [43,81] இது என்-அசிடைல் தொகுப்பு வினைகொண்டு வளர்சிதை மாற்றம் செய்யப்பட்டு இயக்கமற்றதாகிறது. இதன் அரைவாழ்வு நேரம் 30-60 மணிகள்.[43,82] மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 500-1500 மி.கி. [31,83]. வடிவமைப்பு-இயக்க உறவுகள் பற்றி விளக்கப்பட்டுள்ளது.[84]

கிளிபிசைடு (Glipizide[10] Glidiazinamide K-4024), சல்பனைல் யூரியாவின் திறன் மிக்க புதிய வகை மருந்தாகும். இது கிளிபன்கிளமைடிலிருந்து அமைடுபக்கச் சங்கிலியில் 5 குளோரோ-2 மெதாக்ஸிபினைல் தொகுதிக்குப் பதிலாக 5-மெதைல் 2-பைரசினில் (5-methyl-2 Pyrazinyl) தொகுதியினைப் பெற்றிருப்பதில் வேறுபடுகிறது [85,86]. இம்மருந்தானது, வேகமாகவும் முழுவதுமாகவும் சிறுகுடலினால் உறிஞ்சப்படுகிறது.[87] இந்தப் பணியில் கிளிபன்கிளமைடுவைவிட இது உயர்ந்ததாகும்.[88] இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளில், ஒரு நாளைக்கு 2.5-15 மி.கி. என்ற அளவில் இது மிகப் பயனுள்ளதாகவிருக்கிறது. இந்தப் பண்பில் கிளிபன்கிளமைடை இது ஒத்துள்ளது.[89] கிளிபிசைடு வளர்சிதை மாற்ற இயக்கத்தாங்கியல் (Kinetics) சிக்கலானதாகும். பிளாசுமா அரைவாழ்வு நேரம் 3-4 மணிகளாகும். இது நேரத்துடன் அதிகரிக்கின்றது. சைக்ளோஹைஹக்சைல் வளையம் ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுப்பு வினைத்தாக்கல் பெற்று இம்மருந்து வளர்சிதை மாற்றமடை

கிறது.[83,87] இம்மருந்து பற்றிய மறுசீராய்வுக் கட்டுரை சமீபத்தில் வெளியாகி உள்ளது.[90]

கிளிசபாக்ஸைடு (Glisepoxide [11], BS-4231) என்பது, டொலசமைடின் (4) செமிகார்பஸைடு வடிவமைப்புடன் ஐசோக்ச சால் பெற்றுள்ள அமிடோஆல்கின் பக்கச் சங்கிலி இணைந்த உருவமைப்பாகும். இது மிக வீரியமிக்க சர்க்கரையைக் குறைக்கும் மருந்தாகும். இயல்பான மனிதர்களில் டொல்புடமைடைப் போன்று 300 மடங்கு திறன் பெற்றது.[91] மனிதரில் இது நன்கு சிறுகுடலினால் உறிஞ்சப்படுகிறது. இதன் அரைவாழ்வு நேரம் மிகவும் குறுகியது. (1.7 மணி), இம்மருந்தின் 50 விழுக்காடு, மாற்றமடையாமல் சிறுநீரில் வெளியேற்றப்படுகின்றது. பதிலீடு செய்யப்பட்ட பென்சீன் சல்பனாமைடு (Substituted, Benzena sulphanamide) இதன் வளர்சிதை மாற்ற ஒரு விளைபொருளாகும்.[92] நீரிழிவு மருத்துவத்தில் இம்மருந்து ஒரு நாளைக்கு 2–12 மி.கி. என்ற அளவில் பயனுள்ளதாக உள்ளது.[81]

கிளமைடின் (Glymidine,[12]glycodiazine,SH-717) சல்பனைல் யூரியாவிலிருந்து வடிவமைப்பில் சிறப்பாக மாற்றம் பெற்றுள்ளது. சல்பனைல் யூரியாவின் யூரியாக்கூறு சம எலக்ட்ரான் சுமைகொண்ட அமினோபிரிமிடினால் இடப்பெயர்ச்சி செய்யப்பட்டுள்ளது.[93] தடைகாப்பு இயக்கத்தில் இம்மருந்து சல்பனைல் யூரியாவுடன் குறுக்கு வினை புரிவதில்லை. ஆகவே, சல்பனைல் யூரியாவுக்கு ஒவ்வாமையைத் தோல் அழற்சிகாட்டுகிற நீரிழிவு நோயாளிகளில் இம்மருந்தினைப் பயன்படுத்தலாம்.[94] சல்பனைல் யூரியாவைப் போன்று, கிளைமைடின், எலிகளிலும்[95] மனிதர்களிலும்[96] இன்சுலின் வெளியேற்றத்தினைத் தூண்டுகிறது. இதன் அரை வாழ்வு நேரம் 3.8 மணிகள். இது, மெதைல் தொகுதி நீக்கப்படுவதன் மூலம் வளர்சிதை மாற்றமடைந்து இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும், திறன் பெற்ற பீட்டா ஹைட்ராக்ஸி இதாக்ஸி பிறவியை அளிக்கிறது. இவ்விளைபொருளில் 70–90 விழுக்காடு எவ்வித மாற்றமும் அடையாமல் சிறுநீரில் வெளியேறுகிறது. இந்த வளர்சிதை மாற்ற விளைபொருளின் அரைவாழ்வு நேரம் இரு நிலை கொண்

டது இது வழங்கிய பிறகு ஆரம்ப அரை வாழ்வு நேரம் 3 மணிகளாகும். இது 6 மணி நேரம் நீடிக்கக் கூடியது. இரண்டாம் நிலை 24 மணிக்குப் பிறகு விளைகிறது. மேற்கொண்டு பெறப்பட்ட ஒரு விளைபொருள் 5–கார்பாக்சி மெதாக்சி சல்பனமிடோபிரிமிடின் ஆகும்.[97,102] மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 500–2000 மி.கி. ஆகும்.[99,100]

கிளிகுயிடோன் (Gliquidone [13]) என்பது, மற்றுமொரு உயர்திறன் மிக்க இன்சுலின் வெளியேற்றம் செய்யும் இமிடோ ஆல்கில் பக்கச் சங்கிலியைப் பெற்ற சல்பனைல் யூரியாவாகும். இது 15-20 மி.கி. என்ற அளவில் இயக்கமுள்ளதாக உள்ளது [99,101,102] இது நன்கு ஏற்றுக்கொள்ளப்படுகிறது. இது, ஆர்தோ-மெதைல் தொகுதி நீக்கம் கொண்டும், சைக்ளோஹெக்ஸில் வளையத்தின் 4,3 நிலைகளில் ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுதி சேர்ப்பதன் மூலமும், வளர்சிதை மாற்றம் பெற்று இயக்கமற்ற விளைபொருளை அளிக்கிறது. இம்மருந்து அரைவாழ்வாக 1.5 மற்றும் 24 மணி நேரங்களுடைய இருநிலைகளைப் பெற்றது. கிளிகுயிடோனின் 5% மட்டும் குண்டிக்காய் வழி வெளியேற்றப் படுகிறது. மற்றவை பித்தநீர்மூலமும், மலத்தின் மூலமும் வெளியேற்றப்படுகின்றன. ஆகவே, இம்மருந்தினைக் குண்டிக் காய் கோளாறுள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கும் பயன்படுத்தலாம். [99,100]

கிளைகோபிரிமிடின் (Glycopyrimidine [14]), ஒரு செமி கார்பசைடாகும் இது உருவமைப்பில் குளோர்புரபமைடை 2 ஒத்துள்ளது. இது 250–1250 மி.கி. என்ற அளவில் பயன்மிக்கது. [103,104]

கிளைபுசோல் (Glybuzole [15] Deseglybuzole, 1324 AN, 7891 RP, 1395 TH.) வடிவமைப்பில் தனித்தன்மை பெற்றது. இருப்பினும் இது கிளைமிடினுடன் 12 சற்று ஒற்றுமை பெற்றது. இது கிளைமிடினில் உள்ள தயோடயசால் வளையத்திற்குப் பதிலாக 2–அமினோ பிரிமிடின் வளையத்தைப் பெற்றது. 1942–இல் இரத்தச்சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் பெற்றதாக

அறியப்பட்ட நுண்மக் கொல்லியான சல்பானிலில் தயோடய சோல் 16 உடன் மிக நெருங்கிய உறவு கொண்டது.[105] இதன் வடிவமைப்பு-இயக்க உறவு தெளிவு படுத்தப்பட்டுள்ளது.[106] ஒரு நாளைக்கு இதன் மருத்துவ அளவு 1000 மி கி. என்ற வரையரையில் உள்ளது. குளோர்புரபமைடைப் போன்று மெதுவாக வெளியேறும் தன்மையுடையது. கிளைபுசோலுக்குச் சல்பனைல் யூரியாக்களைப் போன்று கொழுப்புச் சிதைவினைத் தடுக்கும் இயக்கமில்லை.[107,110]

கிளைபென்டைடு (Glypentide (17) UR-661), வடிவமைப்பில் கிளிபன்கிளமைடை ஒத்தது இதில் குளோரின் அணு இல்லை. சைக்ளோஹெக்சைல் வளையத்திற்குப் பதிலாக சைக்ளோபைன்டைல் வளையத்தைப் பெற்றது.[111,112] மருத்துவத்தில், கிளிபன்கிளிமைடைப் போன்று ஒத்தத் திறன் பெற்றது. ஆனால், நீண்ட நேரம் இன்சுலின் எழுச்சியினை நீட்டிக்கிறது.[113]

மெட்டாஹெக்சமைடு (Metahexamide 18 ), குளோர்புரபமைடைவிட உயர்திறன் பெற்ற ஆரம்ப கால மருந்தாகும். மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 50-300 மி.கி. அரைவாழ்வு நேரம் இயல்பான மனிதர்களில் 19-26 மணிகளாகவும், நீரிழிவு நோயாளிகளில் இன்னும் அதிகரித்தும் உள்ளது. இம்மருந்தில் 30-35% மாற்றமடையாமல் சிறுநீரில் வெளியேறுகிறது.45-50% சல்பனாமைடாக மாற்றமடைகின்றது. கார்புடமைடில் வியக்கும் வகையில் நிகழ்வதுபோல் அமினோத் தொகுதி அசிடைல் ஏற்றமடைவதில்லை.[14]

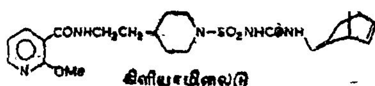
டோல்சைக்ளாமைடு (Tolcyclamide, 19, glycyclamide), புயூடைல் வளையத்திற்குப் பதிலாக சைக்ளோஹெக்சைல் வளையம் பெற்று டொல்புடமைடிற்கு நெருங்கிய தொடர்புடையது. கிளிபிசைடை 10 விட இது வீரியம் குறைந்தது. மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 1000 மி.கி.[114]

**மருத்துவ ஆய்வில் உள்ள மருந்துகள்:**

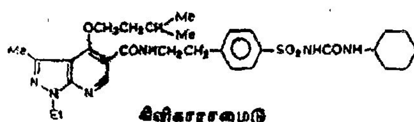
கார்புடமைடு, டொல்புடமைடு, குளோர்புரபமைடு போன்ற ஆரம்ப சல்பனைல் யூரியாக்களிலும், இரண்டாம் தலைமுறையான உயர்ந்த திறன் பெற்ற கிளபன்கிளமைடு வகை சல்பனைல் யூரியாக்களிலும் பலவித வடிவமைப்பு மாற்றங்கள் செய்யப் பட்டன. இத்தகைய மாற்றங்கள் பெற்ற புதிய மருந்துகளின் விவரங்கள் வெளியிடப்பட்டுள்ளன.[115,116] மாற்றம் பெற்ற புதிய வகை சல்பனைல் யூரியாக்களைப் பயன்படுத்தி மருத்துவம் செய்யப்பட்டு பெற்ற முடிவுகள் வெளியாகி உள்ளன. இன்னும் இம்மருந்துகள் விற்பனைக்கு வரவில்லை. இவற்றின் விவரங்கள் கீழே தரப்பட்டுள்ளன.

கிளியாமிலைடு (Gliamilide, (20,) CP-27, 634) உயர்திறன் மிக்க அமிடோஆல்கில் பக்கச் சங்கிலியினைக் கொண்ட சல்பாமைல் யூரியாவாகும்.[117,118] இது இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு 50 மற்றும் 75 மி. கி. அளவுகளில் பயனுள்ளதாக இருந்தது. இது மிகக் குறைந்த அரை வாழ்வு நேரத்தைப் பெற்றுள்ளது.[119]

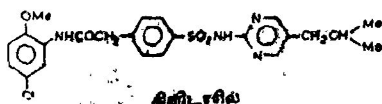
கிளிகாரமைடு (Glicaramide, (21), SQ 65993), 2-மெதாக்சி 5-குளோரோபென்சில் தொகுதிக்குப் பதிலாக ஹெட்டரோ சைக்ளிக் அசைல் தொகுதியைக் கொண்ட சமதிறன் பெற்ற கிளிபன்கிளமைடின் மாற்றுருவாகும்.[120,121] இது கிளபன்கிளமைடு அல்லது டொல்புடமைடை விட கணையத்திற்கு அப்பாற்பட்ட விளைவுகளை நன்கு விளைவிக்கலாம்.[121]



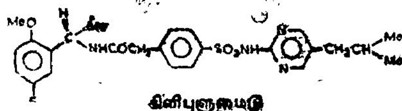

கிளியாமிலைடு



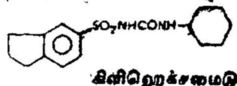

கிளிகாராசமைடு



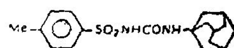

கிளிடானில்




கிளிபுளுமைடு




கிளிஹெக்சமைடு




டெல்புடமைடின் வளையாத ஒரினப்பிறவி

படம்-3: ஆய்வில் உள்ள நீரிழிவு மருந்துகள்.

கிளிடானில் (Glidanile, 22, Glydanile, Gliacetanile), கிளைமிடின் போன்று சல்போனில் அமினோபிரிமிடின் உருவமைப்பைப் பெற்று, உயர்திறன் வகை பக்கச் சங்கிலியின் இணைப்பையும், வகை மாதிரிக்குரிய 5-குளோரோ 2-மெதாக்சி பென்ஸ் அமிடோ ஈதைல் சங்கிலி ஒரு மெதிலீன் தொகுதியினால் குறுகி அமீன் மற்றும் கார்பனைல் தொகுதிகளில் தலைகீழாக உள்ளன. கிளைமிடினைவிட, கிளிடானில் அதிக வீரியமுடையதாகவும் மற்றும் வெகு சீக்கிரம் வளர்சிதை மாற்றமடைந்தும் வெளியேற்றப்படுகிறது. முக்கியமாக இது

டெர்சியரி ஐசோபுடைல் ஆல்கஹால் பிறவியாக மாறுகிறது. இப்பிறவிக்குத் தாய்மருந்தின் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மையில் 30% வீரியம் உள்ளது.[122,123]

கிளிபுளூமைடு (Gliflumide 23 Glioptamide), குளோரினுக்குப் பதிலாக, புளோரின் அணு பெற்றும், ஒரு மெதைல் தொகுதியைப் பெற்றுள்ள மேற்கொண்ட ஒரு கார்பன் அணு அமினோ தொகுதிக்கும் பக்கச் சங்கிலியான அரோமெடிக் வளையத்திற்கும் இடையே சேர்க்கப்பட்டு, கிளிடானில் வடிவமைப்பைக் கொண்ட மருந்தாகும். இந்த வகையான பக்கச் சங்கிலி சல்பைனைல் யூரியா வரிசைகளில் திறன்மிக்க மருந்துகளை வழங்குகிறது. (எஸ்-(–)) வடிவமைப்புப்பொருள் இரண்டு வரிசைகளிலும் இயக்கமுள்ள பொருளாகும்.[124] மனிதர்களில், கிளிபுளூமைடு கிளிபன்கிளமைடைவிட வீரியமுள்ளது. கிளிபன்கிளமைடின் சிரை வழி செலுத்தப்பட்ட பின் தோன்றும் இன்சுலின் வெளியீட்டு மாதிரி உட்பட உயிரியல் வரைபடத்தை இம்மருந்து போலி செய்கிறது.[125,126]

கிளிஹெக்சமைடு (Glihexamide, 24, SQ-15860) மாற்றம் பெற்ற ஆரில் வளையத்தையுடைய ஆரம்பகாலச் சல்பனைல் யூரியாவாகும். டொல்புடமைடின் செயல்திறன் எல்லையில் இது உள்ளது.[127] மேற்கொன்ட நன்மைகளை இது அளிக்கவில்லை.

டொல்புடமைடின் வளையாத ஓரினப் பிறவி (adamantyl Congener of tolbutamide), குளோர்புரபமைடை ஒத்தத் திறன் கொண்ட, துரிதமாக இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்திடுகின்ற மருந்தாகும். மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 400 மி.கி.[128]

**சல்பனைல் யூரியாக்கள் மற்றும் இவற்றின் தொடர்பான மருந்துகளின் வடிவமைப்பு மற்றும் இயக்க உறவுகள்:**

மேலே கூறப்பட்ட கருத்துக்களிலிருந்து சல்பனைல் யூரியா வினைக் குறிப்பிடத்தக்க அளவு மாற்றம் செய்தாலும் இது இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைக்கும் தன்மையினைப் பெற்றிருக்கிறதென்பதனையும் சல்பனைல் யூரியாவின் புதுப்பிறவிகளின் திறன்களில் மிக வேறுபாடுகள் உள்ளன என்பதனையும் அறியலாம். இயங்கும் திறனுள்ள அடிப்படை வடிவமைப்பானது A—$SO_2$—NH—B. ஏ என்பது குறிப்பாக 4-ஆவது நிலையில் மெதைல் அல்லது குளோரின் அல்லது அமினோ தொகுப்பு இணைக்கப்பட்ட அரில் (Aryl) தொகுதி அல்லது உயர்திறன் வரிசையில் அரில்- CONH $(CH_2)_2$ அல்லது அரில் $(CH_2)_2$ NH $COCH_2$ தொகுப்பு ஆகும். மாற்றாக ஏ என்பது 1-பிப்பரிடின் வளையமாக (1-piperidine) இருக்கமுடியும். இது 4-ஆவது நிலையில் உயர்திறன் வகை பக்கச் சங்கிலியினை உயர்திறனுடைய மருந்துகளில் பெற்றிருக்கும். பி என்பது குறிப்பாக CONHR ஆகும். ஆர் என்பது அல்கில் (விசேடமாக புரபைல் அல்லது பியுடைல்), சைக்ளோ அல்கில் (விசேடமாக சைக்ளோ ஹெயூக்சைல் அல்லது சைக்ளோபென்டைல்) அல்கில் அமினோ அல்லது செமி கார்பசைடு வரிசையில் டை அல்கில் அமினோ ஆகியவைகளைக் குறிக்கும். மாற்றாக, பி என்பது 2-பிரிமிடின் அல்லது 2-(1,3,4-தயாடயசோல்) போன்ற ஹெட்டரோ சைக்கிளிக் வளையத்தைக் குறிக்கும். இந்த மாற்றங்களில் பெரிய மாறுதல்கள் குறைந்த திறனுக்கு வழிவகுக்கின்றன. இத்தகைய உருவமைப்புகளில் இயங்குதிறன், மருந்து பரவி வெளியேறும் பண்புகள் ஆகியவற்றில் மாறுதல் காணப்பட்டாலும், மனிதர்களில் இவற்றைச் சிகிச்சைக்குப் பயன்படுத்தும்போது இம்மருந்துகள் தரத்தில் ஒன்றுக்கு மற்றொன்று உயர்ந்ததா என்பது தெளிவாக அறியப்படவில்லை.

**சல்பனைல் யூரியாக்களின் செயற்பாட்டு வழிமுறை:**

சல்பனைல் யூரியாக்களின் செயற்பாட்டு வழிமுறை இன்னும் முற்றும் தெளிவாக அறியப்படவில்லை. முதல் முறையாக மருந்து

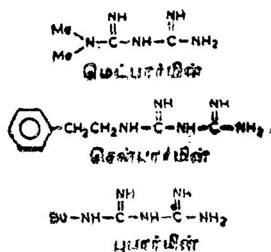
வழங்கிய பிறகு இவை இன்சுலின் வெளியீடு செய்தாலும், கிளிபன் கிளமைடு[129], [131] குளோர்புரமைடு[132-134], டொலஸமைடு[135] அசிடோ ஹெக்ஸமைடு போன்ற சல்பனைல் யூரியாக்களைக் கொண்டு நீண்டகாலச் சிகிச்சை செய்யும்போது, இன்சுலின் அளவு சிகிச்சைக்கு முந்தைய நிலையினை அடைகிறது. ஆனால், இரத்தக் குளுகோசு அளவு குறைந்துவிடுகிறது. இந்த விளை வானது குளுக்ககான் அளவினைக் குறைப்பதால் உண்டாக லாம்.[136] அல்லது சல்பனைல் யூரியாக்களின் கணையத்திற்கு அப்பாற்பட்ட விளைவுகளான புதிய குளுகோசு உற்பத்தித் தடை[137] அல்லது வெளிப்புறத்தில் இன்சுலின் விளைவுகளைத் திறனாக்குதல் மூலம்[138], [139] உண்டாகலாம். ஆனால் குளோர் புரபமைடு[144], கிளிபிசைடு[141], [145], கிளிக்லாசைடு[443] ஆகியவற்றைப் பயன்படுத்திச் செய்யப்பட்ட ஆய்வுகள், உணவிற்குப் பிறகு காணப்படும் இன்சுலின் அளவுகள், நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் நாட்பட்ட சிகிச்சைக்குப் பிறகும் உயர்ந்திருந்தன என்று தெரிவித்தன. சல்பனைல் யூரியாவின் இயக்கத்தின் பல்வேறு அம்சங்கள் பற்றிய சிறந்த மறுசீராய்வுகள் வெளிவந்துள்ளன[14], [144-147] குளோர்புரபமைடு[148], கிளிபன்கிளமைடு[149] போன்ற வற்றைப் பயன்படுத்திச் செய்யப்பட்ட ஆய்வுகள் மூலம் பெறப் பட்ட புதிய புனைக்கோளானது, சல்பனைல் யூரியாக்கள் இயல் பான அளவுக்கு இன்சுலின் ஏற்பிகளை அதிகரிக்கச் செய்கிற தென்பதனைத் தெரிவிக்கிறது. ஆகவே, சல்பனைல் யூரியாக் களின் நீரிழிவு நிவாரணத் தன்மை கணைய இன்சுலின் சுரப்பு அதிகரிப்பு, வெளிப்புற இன்சுலின் திறனாக்கம், அநேகமாக இன்சுலின் ஏற்பிகளின் அதிகரிப்பு ஆகியவற்றிலிருந்து விளைய லாம்.

**பைகுவனைடுகள் (Biguan:des):**

*நீரிழிவுச் சிகிச்சையில் பயனுள்ள சல்பனைல் யூரியா* அல்லாத மருந்துகள் பைகுவனைடுகளாகும். இவற்றைத் தனி யாக அல்லது சல்பனைல் யூரியாக்களுடன் சேர்த்து வழங்கலாம். தற்போது இக்குடும்பத்தைச் சார்ந்த மூன்று மருந்துகளே

விற்பனை செய்யப்படுகின்றன. அவையாவன 1. மெட்பார்மின் (Metformin) 2. சென்பார்மின் (Chenformin) 3. புபார்மின் (Buformin)

தற்போது எழுந்துள்ள காரணக்கூறுகள் பைகுவனைடுகளின்




படம்-4 : பைகுவனைடுகள்.

பயன்பாட்டினை வெகுவாக பாதிக்கின்றன. யுடிபிஜி ஆய்வில், பென்பார்மின்[28] பரிசோதிக்கப்பட்டது. டொல்புடமைடு போன்று பென்பார்மினும் இதய இரத்தநாள இறப்பினை அதிகரித்தது என்று அறியப்பட்டது. இந்த ஆய்வில் எதிர்பார்த்த நல்விளைவுக்குப் பதிலாக எதிர்விளைவு பெறப்பட்டது.[18, 150] இத்தகைய சோதனை முடிவுகள் கடுமையானதாக இருந்ததால் பென்பார்மின் ஆய்வினை முடித்துக்கொள்வது சாலச்சிறந்த தென்று முடிவெடுக்கப்பட்டது. ஆகவே, யுடிபிஜி ஆய்வுக்குழுவின் முடிவுகள் முரண்பாட்டினை எழுப்பின. இத்தகைய முடிவுகள் பற்றியும் வினா எழுப்பப்பட்டது.[154] இங்கிலாந்தின் மற்றொரு ஆய்வுக்குழு பென்பார்மின் மருந்தினைப் பயன்படுத்தி நடத்திய 5 ஆண்டு ஆய்வில், இது இருதயத் தசை அழிவு (myocordial infraction) நிகழ்வினைக் குறைத்ததென்று கண்டுள்ளது.[54] மற்றுமொரு ஆய்வுக்குழு, இதயத் தமனி நோயாளிகள் உயிர் வாழ்வதில் இம்மருந்து சிறிது அல்லது விசேடமில்லாத நன்மையை விளைவித்ததென்று தெரிவித்துள்ளார்கள்.[152] இதய இரத்த நாள இறப்பு, பென்பார்மின் பயன்படுத்தும் நீரிழிவு நோயாளிகளில் மட்டும் அதிகரித்திருக்கிறதாவென்பதும்

அல்லது பென்பார்மின் விளைவுகள் இதர பைகுவனைடுகளுக்கும் பொருந்துமாவென்பதும் தெளிவாக இல்லை.

பைகுவனைடுகள் பயன்பாட்டின் வீழ்ச்சிக்கு முக்கியக் காரணியாக பைகுவனைடு சிகிச்சையில் நிகழும் இறப்பினை உண்டாக்குகிற லேக்டிக் அமில நிலையினைக் கூறலாம். லேக்டிக் அமில நிலை நிகழ்வு ஒப்பிடுகையில் மிகக் குறைவாகயிருப்பினும் இது போதுமானதாக இல்லாத குண்டிக்காய் (மருந்து வெளியேற்றத்திலும், லேக்டேட் வளர்சிதை மாற்றத்திலும் குறுக்கீடு); இதயம் அல்லது கல்லீரல் (லேக்டேட் மற்றும் பென்பார்மின் வளர்சிதை மாற்றங்களில் குறுக்கீடு) கொண்ட நோயாளிகளிடம் நிகழ்வதாக இருப்பினும் முடிவு மிகவும் பயங்கரமானதாகும் (மரணத்தை விளைவிப்பதாகும்).[153–156] ஆகவேதான் பைகுவனைடினை நீரிழிவு சிகிச்சையில் பயன்படுத்த வேண்டா மென்று பரிந்துரை செய்யப்பட்டுள்ளது. சில மருந்துக் கட்டுப்பாட்டுத் துறைகள், குறிப்பாக அமெரிக்காவில் எப் டி ஏ, இம் மருந்தினைத் தடை செய்துவிட்டன.[157,158]

**பைகுவனைடுகளின் மருத்துவப் பயன்கள்:**

பென்பார்மினைவிட, மெட்பார்மினைப் பயன்படுத்தும்போது லேக்டிக் அமில நிலை நிகழ்வு மிகக்குறைவாக உள்ளதென்ற ஆய்வு முடிவுகளினால்[156–161] மெட்பார்மின் பைகுவனைடுகளில் சிறந்ததென்று கருதப்படுகிறது. எனினும் குண்டிக்காய் கோளாறுள்ள நோயாளிகளில் மெட்பார்மின் லேக்டிக் அமில நிலையைத் தோற்றுவிக்கிறது[162,163]. இதன் மருத்துவ அளவு 500-3000 மி.கி[164]. இதன் பிளாசுமா அரை வாழ்வு நேரம் 2.8 மணிகள். மனிதர்களிடம் மாற்றமடையாமல் இது சிறுநீரில் வெளியேற்றப்படுகிறது[165]. கதிரியக்க $C^{14}$-மருந்தினைக் கொண்டு அளவிடப்பட்டதில் இதன் அரை வாழ்வு நேரம் 1.7 மணி என்று நிர்ணயிக்கப்பட்டுள்ளது.[166]

பென்பார்மின் பைகுவனைடு சிகிச்சையில் முதல் மருந்தாகும். உருவமைப்பு–இயக்க உறவுகள் ஆராயப்பட்டுள்ளன.[167–171] இதன் பக்க விளைவுகளினால் இம்மருந்தின் பயன்பாடு

குறைந்துவிட்டது. மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்கு 4 முறையாக 25 மி.கி அல்லது நேரப்படி வெளியாகும் மாதிரியில் 50-100 மி.கி[164] ஆகும். ஆரம்பத்தில் இதன் அரை யாழ்வு நேரம் 3.2 மணிகளென்று கணக்கிடப்பட்டது.[172] அண்மையில் வளி-திரவ நிறமி பிரிப்பான் முறைகொண்டு (Gasliquid chromatography), இதன் அளவு 11 மணிகளென்று நிருணயிக்கப்பட்டுள்ளது[173] பினைல் வளையத்தில் பேரா-ஹைட்ராக்ஸைடு தொகுப்பு இணைப்பினால் இது வளர்சிதை மாற்றமடைகிறது.[172,174]

புபார்மின் பைகுவனைடுகளில் சமீப கால அறிமுகம், லேக்டிக் அமில நிலை நிகழ்வுகள், குறிப்பாகக் குண்டிக்காய் நோயாளிகளிடம் இம்மருந்தினால் விளைந்ததென்று தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[175,176] இதன் மருத்துவ அளவு ஒரு நாளைக்குச் சுமாராக 50-300 மி.கி.[164] இதன் பிளாசுமா அரை வாழ்வு நேரம் 3, 8-5.55 மணிகள். இம்மருந்து மாற்றமடையாமல் சிறுநீரில் வெளியேற்றப்படுகிறது.[174, 177, 178]

**பைகுவனைடுகளின் இயக்க வழிமுறை:**

பிராணிகளில் பைகுவனைடுகள் இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைப்பு இயக்கம் இனத்திற்குத் தக்கவாறு மாறுபடுகிறது. சீமைப் பெருச்சாளியும் மற்றும் குரங்கும் குறிப்பிடத்தக்க விளைவுகளைக் காட்டுகின்றன. எலிகள் சுமாராகக் கூருணர்வுடையன. நாய்களில் கூருணர்வு இல்லை.[179] இயல்பான மனிதர்களிடம் இரத்தக் குளுகோசு அளவில் பைகுவனைடுகள் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதில்லை. இவைபட்டினி மனிதர்களிடமும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைக்கின்றன.[180,181] பைகுவனைடுகளுடன் பல உயிரியல் இயக்கங்கள் இணைந்ததாக உள்ளன. இவை புதிய குளுகோசு உற்பத்தியினை ஆக்ஸிஜனேற்ற இயக்கங்களில் இடையீடு செய்வதன் மூலம்[182] தடைசெய்கின்றதென்றும் [183,184], உணவுக்குப் பிறகு தொடரும் குளுக்கநான் அளவுகளை இவை

குறைக்கிறதென்றும்[135] சிறுகுடலில் குளுகோசு உறிஞ்சப் படுவதைத் தடை செய்கிறதென்றும் [186—188], வெளிப்புறத்தில் குளுகோசு பயன்பாட்டினைப் பாதிப்படையக்கூடிய பிராணிகளில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தித்தடை செறிந்த அளவு நிகழ்வு என்றும், மருத்துவப் பயனுள்ள அளவுகளில் வெளிப்புறத்தில் குளுகோசு உள்ளெடுப்பு, ஆக்ஸிஜனேற்றத்தில் குளுகோசு உள்ளெடுப்பு மற்றும் ஆக்ஸிஜனேற்றத்தில் இன்சுலின் விளைவு களைத் திறன்படுத்துவது ஆகியவை இம்மருந்துகளின் நிகழ வாய்ப்புள்ள இயக்க வழிமுறை என்றும் தெரிவித்துள்ளார்கள். [192] கதிரியக்க C14 குளுகோசினை மனிதர்களுக்குப் பயன்படுத்தி இயல்பான மனிதர்களிடமும் நீரிழிவு நோயாளிகளிடமும் குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றத்தைப் பென்பார்மின் அதிகரிக்கிற தென்று உறுதி செய்யப்பட்டது.[193,194] ஆனால் மற்றுமொரு குழு, இயல்பான அல்லது மிகுஎடை மனிதர்களிடம் குளுகோசு ஆக்ஸிஜனேற்றத்தில் நேர்மாறான அல்லது நிலையற்ற விளைவு களைப் பெற்றதாகத் தெரிவித்துள்ளது. [195,196] நீரிழிவு நிலையில் ஒப்பிடுகையில் அதிக அளவில் பென்பார்மினை வழங்குவதால் நிகழும் தீவிர விளைவு, கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்திக் குறைவினால் உண்டாவதென்று ஆய்வு குறிப்பிட்டுள்ளது. கல்லீரலின் குளுகோசு உற்பத்திக் குறைவு, கல்லீரல் கிளை கோசன் சிதைவுக் குறைவினால் உண்டாகலாமென்றும் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[197] இருப்பினும், நீரிழிவு நோயாளி களிடம் நீண்ட கால பென்பார்மின் சிகிச்சைப் பயனில், கல்லீரலின் புதிய குளுகோசு உற்பத்தித்தடை அல்லது அதிக வெளிப்புற குளுகோசு பயன்பாடு ஒப்பீட்டு முக்கியத்துவம் இவ்வாய்வுகளிலிருந்து தெளிவாக இல்லை. உணவுக்குப் பிறகு பெறப்படும் இரத்தக் குளுகோசின் உச்சக் குறைவிற்குச், சிறுகுடல் குளுகோசு உறிஞ்சப்படுதலில் பைகுவனைடுகள் ஏற்படுத்தும் விளைவு காரணமாக உள்ளது. இருப்பினும் குளுகோசு உறிஞ்சப்படுவதில் தாமதம் ஏற்படுகிறது. ஆனால் மொத்தம் உறிஞ்சப்படும் குளுகோசு அளவு குறைவதில்லை.[198] ஆகவே சிறுகுடல் குளுகோசு உறிஞ்சுவதில் தாமதமும், வெளிப்

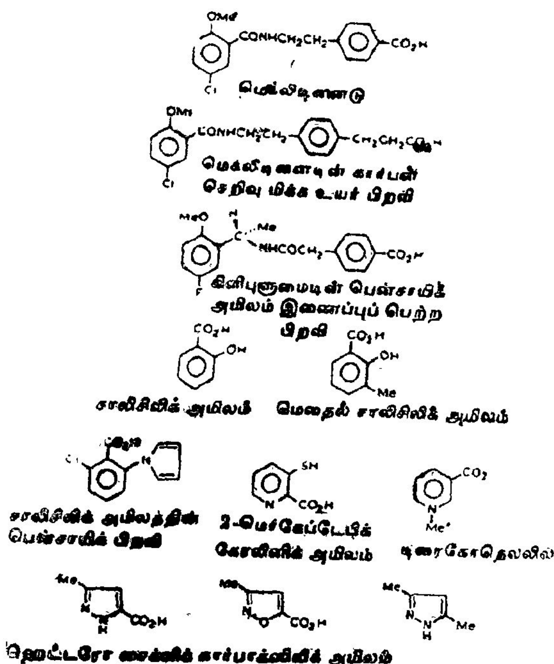
புறத்தில் குளுகோசுப்பயன்பாட்டு வேக அதிகரிப்பும் பைகுவனைடுகளின் நீரிழிவு நிவாரண ஏதுவான காரணிகளாகும். மேலும், பைகுவனைடுகள் பசியைக் கட்டுப்படுத்தி எடை இழப்பை விளைவிக்கிறது. இவ்விளைவினை மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் பயன்படுத்திக்கொள்ளலாம்.[199-201] மனிதர்களில் பைகுவனைடுகளின் விளைவுகள் பற்றி மறுசீராய்வுக் கட்டுரை வெளியாகியுள்ளது.[202]

**புதுமையான உருவமைப்பினைக் கொண்ட தேர்ந்தெடுக்கப்பட்ட இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும் மருந்துக்கள்:-**

ஆய்வேடுகளில் பல புதிய மருந்துகள் பற்றிய விவரங்கள் கிடைப்பினும் உருவமைப்பு மற்றும் புதுமை மருத்துவப் பயன் அடிப்படையில் சில புதிய மருந்துகள் பற்றி குறிப்பு தரப்பட்டுள்ளது.

**கார்பாக்ஸிலிக் அமிலங்கள்:- (Carboxylic acids)**

சிக்கலான ஒரு புதிய உருவமைப்பு மெக்லிடினைடு (Meglitinide 30 HB—699) ஆகும். இது கிளிபன்கிளமைடுக்குத் தொடர்புடையதாகும். இந்த மருந்தில், அமில சல்பனைல் யூரியா தொகுதிக்குப் பதிலாக கார்பாக்ஸில் தொகுதி உள்ளது. இம்மருந்தும், இதன் கார்பன் செறிவுமிக்க உயர்பிறவியும் 31 HB—093, இன்சுலின் வெளியிடுபவையாக உள்ளன. ஆனால், இவை கிளிபன்கிளமைடைவிட குறைந்த திறன் கொண்டவையாகவும், டொல்புடமைடைப் போன்று ஒத்தத்திறன் கொண்டவையாகவும் உள்ளன.[203,204] மெக்லிடினைடு மனிதர்களில் பயனுள்ளதாக அமையுமாவென்பதைப் பொறுத்திருந்து




படம்-5 : கார்பாக்ஸிலிக் அமிலங்கள்

பார்க்கவேண்டும். கிளிபுளுமைடின் 23 பக்கச் சங்கிலியில் பென்சாயிக் அமிலம் இணைக்கப்பட்டபிறகு 32 புதிய பிறவி இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் பண்பினைப் பெற்றுள்ளது. சல்பனைல் அமினோ பிரிமிடின் போன்று எஸ்-உருவமைப்பு மற்றும் ஆர்-உருவமைப்பைவிட அதிகத் திறன் கொண்டதாக உள்ளது. சல்பனைல் யூரியாவின் உயர்திறன் கொண்ட பக்கச் சங்கிலியும் பென்சாயிக் அமிலமும் ஒரே ஏற்பியில் இணைந்து இயக்கம் காட்டுகிறதென்பதை இது குறிக்கிறது.[205]

சாலிசிலேட்டுகள் (Salicylates, 33,34) நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்தச் சர்க்கரையைக் கட்டுப்படுத்தப் பயன்படுத்தப்பட்டு வரும் மருந்துகளாகும். அனேகமாக இன்சுலின் வெளியாக்குதல் அல்லது கொழுப்புச் சிதைவினைத் தடைசெய்தல் மூலமாக இவ்விளைவினை ஏற்படுத்தலாம். இருப்பினும் உயர்ந்த அளவுகளில் தேவைப்படுகின்றன. மருத்துவப் பயன்களும் மிகவும் குறைந்தே காணப்படுகின்றன.[206] எலிகளில், உருவ அமைப்பு இயக்கத் தொடர்புகள், சாலிசிலிக் அமிலத்திலும் இது தொடர்புடைய அங்கமங்களிலும் ஆய்வு செய்யப்பட்டுள்ளன.[207-209]

பென்சாயிக் அமிலப்பிறவி 35 குளுகோசு பயன்பாட்டினைத் தூண்டுகிறதென்றும், இது பக்க விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதுடன் பிராணிகளில் தொடர்ச்சியாக வழங்கும்போது செயல் இழப்பதாகத் தெரிவிக்கப்பட்டுள்ளது.[210, 211]

2-மெர்காப்டோபிகோலினிக் அமிலம் 2-(Mercaptopicolinic acid 36) மற்றும் இதன் பல பிறவிகள், பிராணிகளில் புதிய குளுகோசு உற்பத்தியைத் தடைசெய்து இரத்த குளுகோசினைக் குறைத்தன.[212] மனிதர்களில் இம்மருந்துக்கு இயக்கமில்லை. மேலும் 10 நோயாளிகளில் இரு நோயாளிகளுக்குத் தோல் அழற்சியினை விளைவித்தது.[116]

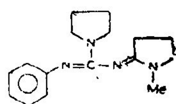
டிரிகோநல்லின் (Trigonellin 37) ஒரு குவார்டனரி நிகோடினிக் அமிலப் பிறவியாகும். 10 நீரிழிவு நோயாளிகளில் 5 நபர்களுக்கு 500 மி. கி. என்ற அளவில் இம்மருந்தினை வழங்கிய போது, சீக்கிரம் மறையக்கூடிய சர்க்கரை குறைக்கும் விளைவு ஏற்பட்டது.[217] சில ஹெட்ரோசைக்ளிக் கார்பாக்ஸிலிக் அமிலங்கள் 38,39 மற்றும் இவைகளின் வளர்சிதை மாற்ற முன்னோடிகள் 40,41 சில ஆண்டுகளுக்கு முன் ஆர்வத்தைத் தூண்டின. ஏனெனில், இந்தக் கொழுப்புச் சிதைவுத் தடுப்பு மருந்துகள், நீரிழிவு நோயாளிகளில் இரத்தக் குளுகோசினைக் குறைத்தது. எப்படியிருப்பினும் இந்த விளைவுக்குத் துரிதமாகத் தாங்குதிறன் உருவாகி வளர்ந்தது. நீண்ட கால நீரிழிவுச் சிகிச்சையில் இம்மருந்து பொருத்தமானதாக இல்லை.[214-218]

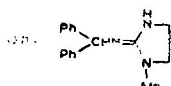
அலிபேடிக் கார்பாக்ஸிலிக் அமிலங்களில், டைகுளோர் அசிடிக் அமிலத்தின் டை-ஐசோபுரபைல் அம்மோனியம்

அல்லது சோடிய உப்பு, இரத்தக் குளுகோசினைக் குறைப்ப தாகவும்[219], பென்பார்மின் சிகிச்சைக்குப் பிறகு விளையும் லேக்டேட் செறிவினைக் குறைப்பதாகவும் தெரிவிக்கப் பட்டுள்ளது.[220,221] ஆனால் தற்போதைய ஆய்வுகள், இது செல்களில் இயல்பற்ற தன்மையினைத் தோற்றுவிக்கிறதென்று தெரியப்படுத்தியதால் இது சிகிச்சையில் பயனாகும் வாய்ப் பினை இழக்கிறது.[232] ஆக்ஸாலா அசிடேட் (oxal acetate 43) சோடியம் உப்பை ஒரு நாளைக்கு 100-1000 மி.கி. என்ற அளவில் நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு வழங்கிய போது இரத்தக் குளுகோசின் அளவினையும், சிறுநீரின் குளுகோசு அளவினை யும் குறைத்தது. இம்மருந்து வயதான மிகுஎடை கொண்ட குறுகிய காலத்தில் நீரிழிவு பெற்ற நோயாளிகளுக்குக் குறிப் பாகப் பயனுள்ளதாக இருந்தது. இதன் இயக்க வழிமுறை அறியப்படவில்லை.[227] நீண்ட சங்கிலி ஆக்ஸிரான் கார் பாக்ஸிலிக் அமிலம் (oxirane carboxylic acid 44 MCN-3802) மேலும் இதன் மெதைல் எஸ்டர் (45 MCN-3716) ஆகியவை கார்னிடின் அசிடைல் டிரான்பரேசினைத் தடை செய்வதுடன், நீரிழிவுப் பிராணிகளில் பட்டினி நிலையில் அல்லது கொழுப்பு உணவு பெற்ற பிராணிகளில் வெளிப்புறக் குளுகோசுப் பயன்பாட்டினைச் செறித்து இரத்தக் குளுகோசினைக் குறைத்தது.[223,224] வழிமுறையில் இவை ஹைப்போகிளைசின்-ஏ (Hypoglycin-A [46]), 4-பென்டநாய்க் அமிலம் (4-pentenoic acid [47]) ஆகியவற்றினின்றும் மாறுபடுகின்றது. பின் கூறப் பட்ட ஒரு நீரிழிவு மருந்துகளும் கொழுப்பு ஆக்ஸிஜனேற் றத்தைத் தடை செய்கின்றன. இவை கல்லீரல் நச்சுத் தன்மை யினை விளைவிப்பதால் இவை மருத்துவப் பயன்பாட்டில் இல்லை.[226]

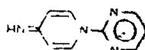
**அமிடின்கள் (Amidines) மற்றும் குவானிடின்கள் (Guanidines)**

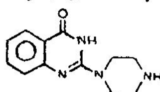
அமிலத் தன்மையில்லாத நீரிழிவு நிவாரண மருந்துகளில் சிக்கலான குவானிடின்களும், அமிடின்களும் இடம் பெறுகின்றன. பிரோகிளிரைடு (Piroglinde [48] MCN-34>5) உருவமைப்பு பைகுவனைடுகளை நினைவுபடுத்தினாலும் இது வேறு முறை யான இயக்க உருப்படிவத்தினையும், வழிமுறையினையும்



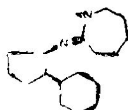


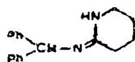
பிரோகிளிரைடு சைக்ளிக் குவனைடுகளின் ஒரு தயாரிப்பு



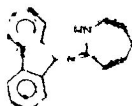


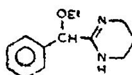
எம், கே. 270 செண்ட் பிப்ருலோன்





லேகடமைடு ஆர் எம் ஐ 11894 லேக்டமைடு ஆர் எம் ஐ 11493





லேகடமைடு ஆர் எம ஐ 10026 ஆல்பா - அல்லாக்ஸிஅமிடின் தயாரிப்பு

படம்-6 : அமிடின்கள் மற்றும் குவானிடின்கள்

பெற்றுள்ளது. இது சல்பனைல் யூரியாக்களைப் போன்று வெளிப்புற இன்சுலின் அளவுகளை மிகுதிப்படுத்தாவிட்டாலும், இதனை அதிக அளவுகளில் வழங்கும்போது இன்சுலினை வெளியிடச் செய்கிறது. பைகுவனைடுகளுக்கு எதிர்மாறாக சிரை வழி அல்லது வாய்வழி குளுகோசு ஏற்புத்திறனை இது மேம்படுத்துகிறது. இது சிறுகுடல் குளுகோசினை உறிஞ்சுவதையும் தடை செய்வதில்லை இது லேக்டேட் அளவுகளையும் அதிகரிப்பதில்லை. பிரோகிளிரைடின் சர்க்கரைக் குறைக்கும் திறன் எலிகளில் அல்லது சுண்டெலிகளில் 10 மடங்கு அதிகமாக உள்ளது.[227, 228] நீரிழிவு மனிதர்களில் இதன் மருத்துவப் பயன் ஆய்வில் உள்ளது.[233] நீரிழிவு மருத்துவத்தில் பிரோகிளிரைடின் நற்பயன் ஆவலுடன் எதிர்பார்க்கப்படுகிறது.

பல ஆய்வுக்கட்டுரைகள், சைக்ளிக்குவனைடுகள் தொடர்பாக வெளியாகி உள்ளன. இவற்றில் உருவமைப்பு பெற்றதும் ஒன்றாகும். இதன் உருவமைப்பு-இயக்க உறவுகள்

தெளிவுபடுத்தப்பட்டுள்ளன.[230] அங்கமம்[49] இன்சுலின் வெளியிடு பவையாகும். இந்த வரிசையில் ஏதாவது ஒரு அங்கமம் பண்டுவச் சோதனை முயற்சியில் உள்ளதாவென்பது தெரிய வில்லை. மருத்துவ ஆய்வில் எம் கே-270 (MK-270 [50] PIDH) பென்பார்மினுடன் ஒப்பு நோக்கப்பட்டது. சல்பனைல் யூரியா மருத்துவத்திற்கு நன்கு கட்டுப்படாத நீரிழிவு நோயாளி களுக்கு மட்டுமே இது இயக்கமுள்ளதாக இருந்தது.[231] இயல் பான மனிதர்களில் எம் கே-270, 400 மி.கி அளவில் இயக்கம் காட்டியது. 200 மி.கி. அளவில் இதன் பக்க விளைவு பென்பார் மினை ஒத்திருந்தது.[232] இந்த மருந்து பற்றிய ஏனையத் தகவல்கள் வெளிவரவில்லை.

சென்ட்பிப்பரலோன் (Centpiperolone [51] ) சைக்ளிக் குவானிடினுக்குத் தொடர்புள்ள பிப்பரசின் பிறவியாகும். திறனில் டொல்புடமைடு எல்லையில் உள்ளது. இது அநேக மாக இன்சுலினை வெளியிடுவதாகும்.[233] இரத்தச்சர்க்கரை யினை எலி, முயல், நாய் ஆகியவற்றில் இது குறைக்கிறது. சீமைப்பெருச்சாளி, குரங்கு ஆகியவற்றில் இவ்விளைவினை உண்டுபண்ணுவதில்லை.[234] பண்டுவ ஆய்வு பற்றிய அறிக்கை வெளிவரவில்லை. இம்மருந்து, மருந்து ஆய்வில் முதல் நிலை யில் உள்ளது.[235]

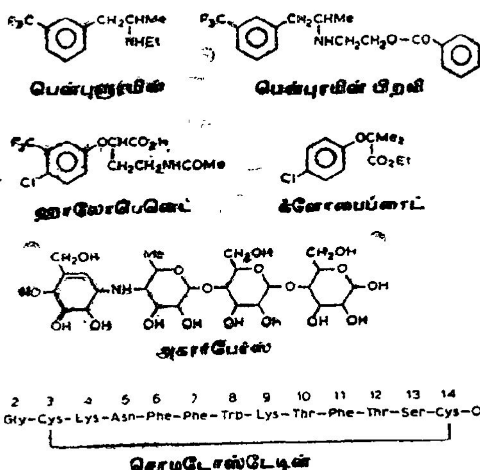
இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்திடும் பண்பும் இன்சு லினை வெளிப்படுத்திடும் பண்புமுள்ள லேக்டமைபைடுகளின் வரிசையில் ஆர்எம்ஐ 11894 [52] (RMI-11894.) பண்டுவ ஆய்விற்குத் தேர்ந்தெடுக்கப்பட்டது.[236] இம்மருந்து பற்றிய மருத்துவ ஆய்வறிக்கை வெளிவரவில்லை. நாய்களில் இருதய இரத்த நாள நச்சு விளைவுகளை இது ஏற்படுத்துகிறது.[237] லேக்டமைடுகளின் தொடர்பான சில ஆர்எம்ஐ-11493 (RMI-11493, [53] ), ஆர்எம்ஐ-10026 (RMI-10026 [54] ), அங்க மங்கள் இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் பெற்றுள்ளன. இவற்றின் மேம்பாட்டு முயற்சியில் இவை மருத்துவப் பரி சோதனைக்கு முந்தைய நிலையில் உள்ளன.[238] ஆல்பா அல்லாக்ஸி அமிடீன்கள் (α-alloxyamidines) வரிசையில்

அங்கமம்.[55] பிராணிகளில் இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் திறனும், சிறுநீரில் அதிக அளவில் சோடியம் வெளிநீக்கும் இயக்கமும் பெற்றுள்ளது. இது நச்சு விளைவுகளை ஏற்படுத்து வதால் மருத்துவ ஆய்வு செய்யப்படவில்லை.

**பிற மருந்துகள்:**

நீரிழிவு நோய் அல்லாத மற்ற நோய்களுக்காக விற்பனை யாகும் பல மருந்துகள், மனிதர்களின் இரத்தச் சர்க்கரை யினைக் குறைக்கும் தன்மையினைப் பெற்றுள்ளனவென்பது தெளிவுபடுத்தப்பட்டுள்ளது. பசியினை மந்தமுறச் செய்யும் மருந்தான பென்புளூரமின் (Fenfluoramine [56] ) குளுகோசு ஏற்புத்திறனை மேம்படுத்துவதாகவும், நீரிழிவு நோயாளிகளின் பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைப்பதாகவும் தெரிவிக்கப் பட்டுள்ளது. இந்த விளைவுகள் எடை இழப்புடன் அவசியமாக இணைந்ததல்ல. ஆனால், இன்சுலின் முன்னிலையில் இது குளுகோசுப் பயன்பாட்டினை அதிகரிக்கலாமென அனுமானிக்கப் பட்டுள்ளது.[239] ஒரு பென்புளூரமின் பிறவி, 780 எஸ்இ (Fenfluoramine analogue, 780. [5/] ) இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளின் குளுகோசு ஏற்புத்திறனை மேம் படுத்துவதாக இருந்தது. ஆனால் இவ்விளைவு, உடல் எடை இழப்புக்குத் தொடர்புடையதல்ல. வெளிப்புறத்தில் இன்சுலின் விளைவிக்கும் குளுகோசுப் பயன்பாட்டினை வலுபடுத்தல் இதன் இயக்க வழி முறையாக இருக்கலாமென்று தெரிவிக்கப் பட்டுள்ளது.[240] கொழுப்பினைக் குறைக்கும் மருந்தான ஹாலோபினேட் (Halofenate [58] ) ஒரு நாளைக்கு 500-1500 மி.கி. என்ற அளவில் நீரிழிவு நோயாளிகளின் சல்பனைல் யூரியா வின் வளர்சிதை மாற்றத்தினைத் தடைசெய்வதால் தோன்றுவ தாகும். நேரிடையான இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும் தன்மையினால் விளைவதல்ல.[241-243] இன்னொரு கொழுப்புக் குறைத்திடும் மருந்தான க்ளோபைப்ரேட் (clofibrate[59])ஐ ஒரு நாளைக்கு இருவேளை 100 மி.கி. என்ற அளவில் வழங்கும் போது சல்பனைல் யூரியாவின் விளைவுகளைத் தற்காலிகமாக வலுப்படுத்துகிறது. நீரிழிவு நோயாளிகளில் இது பட்டினி,

மற்றும் உணவுக்குப்பிறகு உயரும் இரத்தச் சர்க்கரை ஆகிய வற்றைத் தனியாக ஒருவாரம் வழங்கியபோது குறைத்தது. அனேகமாக இன்சுலின் கூருணர்வினை அதிகரிப்பதால் இது விளையலாம்.[244] ஆனால் 48 வாரங்கள் கொண்ட ஆய்வில் பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரையினை இம்மருந்து குறைத்திட வில்லை.[242,243]




படம்-7. பிற நீரிழிவு மருந்துகள்

இயல்பான மனிதர்களில் நடத்தப்பட்ட ஆய்வுகள், குளுகோசிடேசு (Glucosidese) மற்றும் அமிலேசு (Amylase) தடைமங்களான அகார்போஸ் (Acarbose BAY/g-5421,[60]) 75 மி.கி. என்ற அளவில் உணவுக்குப்பிறகும் எழும் சர்க்கரை உச்சத்தைக் குறைத்தது.[245,246] அகார்போஸினை 6 வேளை 50 மி.கி. என்ற அளவில் வழக்கமான சல்பனைல் யூரியா அல்லது இன்சுலின் மருத்துவத்துடன் இணைத்து வழங்கிய போது இரத்த குளுகோசின் அளவினை மேலும் குறைத்தது.[247] மிகுஎடை கொண்ட இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவாளர்களில் நடத்தப்பட்ட இரு கண்குருடு ஒன்றுக்கொன்று மாற்றப்பட்ட

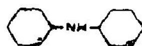
ஆய்வில் அகார்போஸ் 100 மி.கி. மூன்று வேளை என்ற அளவில் உணவுக்குப் பிறகு நிகழும் இரத்தச் சர்க்கரையினை யும் குறைத்தது.[248] சொமடோஸ்டேடின் (somotostakin) 14 அமினோஅமிலங்களைக் கொண்ட பெப்டைடாகும். இது ஆரம்பத்தில் ஹைப்போதாலமசிலிருந்து பிரித்து எடுக்கப் பட்டது.[249] இது கணையத்தின் டி செல்களிலும் காணப்படு கிறது.[250] இது வளர்ச்சி ஹார்மோன், குளுக்ககான், இன்சுலின் போன்றவற்றின் சுரப்பினைக் குறைக்கிறது. இன்சுலின் தேவை யுள்ள நீரிழிவு நோயாளிகளுக்குச் சொமசோஸ்டேடினைச் சிரை வழியாக ஊசிமூலம் செலுத்தியபோது இன்சுலின் தேவை யினையும் குளுகோசு மாற்றங்களையும் குறைத்தது. ஆனால், இன்சுலின் தேவையற்ற நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இந்த பெப்டைடு, மறைந்துபோகக்கூடிய இரத்தச் சர்க்கரை குறைவு நிலையினை விளைவித்து இதனைத் தொடர்ந்து இரத்தச் சர்க்கரை மிகு நிலையினை ஏற்படுத்தியது.[251] இயல்பான மனிதர் களுக்கும் இதனைச் சிரை வழியாக செலுத்தும்போது, இரத்தச் சர்க்கரையினை அதிகரித்தது.[252] சொமடோஸ்டேடினின் பிறவிகளான டி-டிரிப்டோபேன்[8], டி-சிஸ்டீன்[14] சொம டோஸ்டேடின், குளுக்ககானைக் குறிப்பாகத் தடைசெய்வதால் இவைகள் நீரிழிவு மருத்துவத்தில் பயனுடையதாக இருக்குமா வென்பதனைப் பொறுத்திருந்து பார்க்க வேண்டும்.[253, 254]

குவார்பிசின் (Guargum) ஜெல்லாகும் தன்மையுள்ள உறிஞ்சப்படாத கார்போஹைடிரேட் ஆகும். உணவுக்குப் பிறகு எழும் இரத்தக் குளுகோசு உச்சத்தை மட்டும் செய்தது.[255] மேலும் நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு ஒரு நாளைக்கு 25 கிராமம் அளவில் வழங்கியபோது அனேகமாக சிறுகுடலில் உணவு உறிஞ்சப்படுவதைத் தடை செய்வதன் மூலம் சிறுநீரில் குளு கோசின் அளவினைக் குறைத்தது.[256] ஆனாலும் மிகுஎடை நீரிழிவு நோயாளிகளின் மூன்று மாத ஆய்வில் இது பயனற்ற தாக இருந்ததுடன் உணவுப்பாதை உபாதையையும் விளை வித்தது.[257]

குளுகோசு ஏற்புக்காரணி (Glucose tolerance factor), சமையல் ஈஸ்டுகளில் நிகோடினிக் அமிலம், அமினோ அமிலங்

கள் (கிளைசின், சிஸ்டின், குளுட்டாமிக் அமிலம்), மற்றும் குரோமியம் இணைந்துள்ள கூட்டாகும். இது இன்சுலின் ஏற்பியல் இன்சுலினுக்கு உபகாரணியாக (co-factor) இயங்குகிறது.[258] ஆகவே இதன் பற்றாக்குறை உடைய நீரிழிவு நோயாளிகளில் குளுகோசு ஏற்புக் காரணி பயன் உள்ளதாக அமையலாம். கட்டுப்படுத்தப்பட்ட மருத்துவ ஆய்வில் இதன் பயன் கண்டறிய வேண்டியுள்ளது.

ஆச்சரியப்படும் வகையில் எளிய அலிபேடிக் அமீன்களான டை சைக்ளோஹெக்சில் அமீன் (Di cyclo hexylamine 62), இயல்பான பிராணிகளிலும் நீரிழிவு பிராணிகளிலும் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைப்பதாகவும் கண்டறியப்பட்டுள்ளது. இன்சுலின் முன்னிலையில் வெளிப்புறக் குளுகோசுப் பயன் பாட்டினை அனேகமாக அதிகரிக்கச் செய்வதால் இவ்வினை வினைத் தோற்றுவிக்கலாம்.




படம்-8 டைசைக்ளோ ஹெக்ஸைலமீன்

## முடிவுகள்

நீரிழிவு நோயின் கடுமையான விளைவானது, அதிகரித்த இரத்தச் சர்க்கரை காரணமாகத் தோன்றும் நாட்பட்ட சிக்கல் களாகும். ஆகவே, நீரிழிவு மருத்துவத்தில் இரத்தச் சர்க்கரை யினைக் கட்டுப்படுத்தும் முயற்சியே முக்கியக் குறிக்கோளாகும். இரத்தச் சர்க்கரையினைக் கட்டுப்படுத்தும் வாய்வழி மருந்துகள் தற்போதைய நீரிழிவு மருத்துவத்தில் இந்தக் குறிக்கோனை ஓரளவுதான் நிறைவேற்றுகின்றன. அதிதிறன் சல்பனைல் யூரியாக்களின் அறிமுகம் நீரிழிவு மருத்துவத்தில் அதிகரித்த மேம்பாட்டினை வழங்கியுள்ளது. இந்த அத்தியாயத்தில் இறுதி யில் கூறப்பட்ட புதிய ஆய்வு மருந்துகள், மேம்பட்ட வாய்வழி மாற்று மருத்துவத்தை வழங்கலாமென்ற நம்பிக்கையினை ஏற்படுத்தி உள்ளது. இரத்தக் குளுகோசினை அளவிட கண்டு

பிடிக்கப்பட்ட மாற்று முறைகள், கிளைகாசிலேடட் ஹீமோகுளோ பின்களின் மதிப்பீடு [259,260] ஆகியவை தற்போதுள்ள நீரிழிவு நிவாரண மருந்துகளை நன்கு பயன்படுத்திட வழிவகை செய்தி டலாம். மற்றுமொரு எல்லையில், குளுகோசு அளவீடு மற்றும் இன்சுலின் வினியோக அமைப்புகளின் உருவச் சுருக்கம் இவ் வமைப்புகளை எளிதாக எடுத்துச் செல்லவும், பயன்படுத்தவும் வழிவகை செய்யும். கடும் நீரிழிவு நோயாளிகளின் இரத்தக் குளுகோசினை இயல்பான நிலைக்குக் கொண்டுவர ஆலோசிக் கப்படும் முறைகளில் சிறந்த முறையினை நல்கும். இந்த முறை யினைச் செயல்படுத்துவதற்குப் பல ஆண்டுகள் ஆகலாம்.[261] இது போன்று, கணையத் திட்டுக்கள் மாற்று முறையினைத், திசுநிராகரிப்பு சிக்கலுக்குத் தீர்வுகாணில், நடைமுறை பயன் பாட்டிற்குக் கொண்டுவர வாய்ப்புள்ளது. இந்தத் துறையில் முன்னேற்றம் தொடர்கிறது.[262]

நீரிழிவுத் தோற்றத்தினைப் பற்றிய புதிய கருத்துக்களான வைரஸ் நுண்மங்களின் நோய்த் தொற்றின் பங்கு, பரவும் தன்மை, மரபு வழி காரணக்கூறுகள் ஆகியவைகள் புதிய மாற்று அல்லது தடுப்பு மருத்துவத்தை வழங்கிட உதவி புரியும். மேலும் நாட்பட்ட சிக்கல்களுக்கு நேரிடையான மருத் துவமும் வழங்கிட முடியும். உதாரணமாக, புரதங்களில் அதிக ரித்த கிளைகாசிலேசனைத் தடை செய்திடவும்[263] அடித்தளச் சவ்வுகளின் தடிப்பினைத் தடை செய்திடவும்[264,265] முடியும். சார்பிடால் உற்பத்தியினை ஆல்டஃலேசு ரிடக்டேஸ் தடைமங் களைப் பயன்படுத்தி மட்டுப்படுத்தும் முயற்சியில் வெற்றி கிடைக்கும் நிலை உள்ளது [3], கடைசியாக, தற்போதுள்ள மருந்துகளின் இயக்க வழிமுறையினைப் பற்றிய அறிவும் இரத்தக் குளுகோசின் உயிரியல் மற்றும் வளர்சிதை மாற்றக் கட்டுப்பாடு ஆகியவை பற்றிய அறிவும் பயனுள்ள நீரிழிவு நிவாரண மருந்து களைப் பெற்றிட துணைபுரியும்.

சுருக்கமாக உருவமைப்பில் வேறுபட்ட அங்கமங்கள், ஆவலைக் கிளறுகின்ற இரத்தச் சர்க்கரைக் குறைக்கும் தன்மை யினைப் பெற்றிருந்தாலும் நீரிழிவு மருத்துவத்தில் இவை

பயனுள்ளவையாக அமையுமா என்ற கேள்விக்குக் காலந்தான் விடையளிக்க முடியும். இவற்றில் சில மருந்துகள் வெற்றியடையுமென்று நம்புவோம். ஆனால், சல்பனைல் யூரியா அல்லது பைகுவனைடுகள் அல்லாத மருந்துகள் மருத்துவப் பயன் இல்லாமையால் அல்லது தீவிர பின் விளைவுகளை ஏற்படுத்துவதால் நீரிழிவுப் பண்டுவத்தில் இடம்பெறவில்லை என்பது வியப்பிற்குரியதாகும்.

நீரிழிவு நோயில் மூலிகை மருந்துகள் பற்றிய ஆய்வு முன்னேற்றம் கீழே விளக்கப்பட்டுள்ளது.

**அறிவியல் அடிப்படையில் சோதனை செய்யப்பட்ட மூலிகை மருந்துகள் :**

சைத்தன் (Olea europea) என்ற மூலிகையினை, முயல்களுக்கு வாய்வழியாகச் செலுத்தியபோது இரத்தச் சர்க்கரை அளவினை 17-23% குறைத்தது.[266,267] கோடாலி (Lagerstroemia specicosa) என்ற மூலிகையின் முதிர்ந்த இலைகளும், பழங்களும், 6-7.7 யூனிட் இன்சுலின் செயல்திறனுள்ள, சர்க்கரை குறைக்கும் அங்கமச் சேர்மத்தைப் பெற்றுள்ளது என்று தெளிவுபடுத்தப்பட்டது.[268,269] யூக்லிப்டஸ் இலைகளின் குடிநீர், நீரிழிவுக்கு நன்மை பயக்கிறதென்றும், இச்செய்கை டேவின்களால் (Tannins) ஏற்படுகிறதென்றும் தெரியவந்தன.[270] வேங்கை மரத்தின் (Pterocarpus marsupium) குடிநீரானது 7% நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் இரத்தச் சர்க்கரையையும், சிறுநீர்ச் சர்க்கரையையும் குறைப்பதாக உள்ளது. ஆனால் நாவற்கனி, 42% நோயாளிகளிடம் பயனுள்ளதாக அமைந்துள்ளது.[271] இம்மரத்திலிருந்தே நீரிழிவுக் குடுவைகள் தயாரிக்கப்படுகின்றன. இதைத் தொடர்ந்து நடந்த சோதனைகள் இம்மரத்தின் நன்மையினை உறுதிப்படுத்த முடியவில்லை.

நாயுருவியின் (Achyranthes aspera) மொத்தச் சாராயச் சாரம் (alcoholic extract) எலிகளின் குருதிச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[272] வில்வ மரத்தின் (Aegle marmelos) பழங்கள் மற்றும் வேர்களின் சாராயச் சாரங்கள் எலிகளில் இரத்தச்

சர்க்கரையினைக் குறைத்தன.[273] அழிஞ்சில் (Alangium Salvifolium) இலைகளின் சாராயச்சாரம் இரத்தச் சர்க்கரையின் அளவை எலிகளில் குறைத்தது.[272] சாறு நீக்கப்பட்ட வெங்காயத்தின் (Allium cepa) [273] ஈதைல் ஈதர் கரைப்பானது, 0.25 கிலோ கிராம் எடை என்ற அளவில் வாய்வழியாகச் செலுத்தியபோது இயல்பான முயல்களிலும் அல்லாக்சினால் நீரிழிவு உண்டுபண்ணப்பட்ட முயல்களிலும் உச்சச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும் தன்மையினைக் காட்டியது. வெங்காயத்தின் சாறுடன் ஈதைல் ஈதரைக் கலந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட கரைப்பு, நீராவியில் வெங்காயத்தினின்றும் வெளியேறக்கூடிய அங்கமங்கள், பெட்ரோலியம் ஈதர் கரைப்பு, சாறுநீக்கப்படாத வெங்காயத்துடன் ஈதர் கலந்து பிரித்தெடுத்த கரைப்பு இவற்றைவிட மேற்கூறப்பட்ட தயாரிப்பு சிறந்ததாக அமைந்திருந்தது. இத்தயாரிப்பின் குருதிச் சர்க்கரை குறைக்கும் திறன், அல்லாக்சான் முயல் நீரிழிவில், நவீன மருந்தான டொல்புடமைட் (Tolbutamide) டின் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மையின் அளவை ஒத்துள்ளது. இத்தயாரிப்பின் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை பிளாசுமாவின் இன்சுலின் அளவை உயர்த்துவதால் உண்டாகலாம்.[273] வெங்காயம் மற்றும் வெள்ளைப் பூண்டு சாறுகளின் இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை முயல்களுக்குக் குளுகோஸ் வழங்கி ஆராயப்பட்டது. குளுகோசு வழங்குவதால் ஏற்படும் குருதியின் அதிச் சர்க்கரை அளவை இச்சாறுகள் கட்டுப்படுத்தின. மேலும் இம்முயல்களில் குருதிச் சர்க்கரையினை மிக அதிக அளவில் குறையச் செய்தது.[274] இமாலயத்தில் வளரக்கூடிய இந்தியில் 'உடிஸ்' என்று அழைக்கப்படும் மரத்தின் (Alnus nepalensis) பட்டையின் சாராயச் சாரமானது எலிகளின் குருதிச் சர்க்கரை அளவினைக் குறைப்பதாயிருந்தது.[272] முந்திரி (Anacardium Occidentale) இலையின் சாராயச் சாரமானது எலிகளில் குருதிச் சர்க்கரை அளவினைக் குறைத்தது.[272] பெல்லடோனா செடியின் (Atropa belladona) இலைகளின் சாராயக் கரைசலானது எலிகளின் குருதிச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[272] மூங்கில் (Bambus dendrocalamus) இலைகளின் 25% குடிநீரானது வாய் வழியாக ஒருமுறை

செலுத்தும்போது இயல்பான முயல்களிலும், அல்லாக்சான் நீரிழிவு முயல்களிலும் குருதிச் சர்க்கரையின் அளவினைக் கனிசமாகக் குறைத்தது. இத்தன்மை 96 மணி நேரம் நீடித்தது.[275] மூங்கில் இலை நீர்க் கரைசலிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப் பட்ட அங்கமச் சேர்மம், புரபொலின் கிளைக்காலின் கரைவதாகவும் மேற்கூறப்பட்ட இருவகை முயல்களிலும் அளவுக்குத் தக்கபடி குருதிச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாகவும் இருந்தது.[276] உடமுள்ளியின் (Barleria cristata) மொத்த மூலிகைச் சாராயச் சாரமானது எலிகளின் இரத்தச் சர்க்கரை அளவைக் குறைத்தது.[272] மரமஞ்சள் (Berberis aristata) செடி வேரின் சாராயச் சாரமானது வெள்ளை எலிகளின் குருதிச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாகயிருந்தது.[273] ஆவாரை (Cassia auriculata) விதையின் குடிநீரானது இயல்பு மற்றும் அல்லாக்சான் நீரிழிவு முயல்களிலும் நாய்களிலும், 15-20% குருதிச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[277] சரக்கொன்றை (cassia fistala) சாறு, எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரையின் அளவைக் குறைத்தது.[272] சந்தன வேம்பு மரத்தின் (Cedrella toona) இலைகளின் சாராயச் சாரமானது எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாகயிருந்தது.[272] அங்காராச் செடியின் (Clerodendron infortunatum) மொத்தச் சாராயச் சாரமானது எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைத்தது.[272] ஆய்வாளர் திருவேதி[78] கோவைக் கொடிக்குச் (Coccinia indica) சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மையிருப்பதாகக் கூறினார். சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் இதன் அளவுக்குத் தக்கவாறு மாறுபடுகிறது. இத்தன்மை நவீன மருந்தான டொல்புடமைட்டை ஒத்துள்ளது.[279,280] நீரில் கரையும் வேரின் சாராயச் சாரத்தின் பகுதியிலும், அல்லாக்சான் நீரிழிவு முயல்களில் இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை காணப்பட்டது. சிறுநீர்ச் சர்க்கரையினையும் குறைத்து, நீரிழிவு முயல்களில் உடல்நிலையினைச் சீராக்கவும் இம்மருந்தினால் முடிந்தது. மருந்து வழங்குவதை நிறுத்திய பிறகு 21-24 நாள்கள் இந்த நிலை நீடித்தது.[281] இச்செடியின் சாறானது, குளுகோசினை உணவாகப் பெற்ற எலிகளில், ஆண்டிரியர் பிட்யூட்டரி சாற்றினால் உண்டாகும் சர்க்கரை

மிகு தன்மையினைத் தடை செய்தது.[282] மேலும் நீரிழிவுச் சுரப்பிகளான சொமடோ-டொரொபின், கார்டிகோடொராபின் வழங்கும்போது எலிகளில் குருதிச் சர்க்கரை அதிகரிக்கின்றது. இவ்வதிகரிப்பைக் கோவைச் செடியின் சாரானது குறைத்தது.[283] இச்செடியிலிருந்து பெறப்பட்ட நான்காரம் (Quarternary base) அல்லாக்சான் நீரிழிவு முயல்களில் சுமாராக இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[284] சர்க்கரைக் குறைக்கும் தன்மை குறைந்த காலம் நீடித்தது.[284] பாலைச்செடியின் (Cryptostegia grandiflora) தரைக்கு மேல் வளரும் பகுதிகளின் சாராயச் சாரத்தின் நீர்க்கரைசலானது, இயல்பான முயல்களில் இரத்தச் சர்க்கரையினை வெகுவாகக் குறைத்தது. சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை கல்லீரலைச் சேதப்படுத்துவதால் உண்டாகிறதென்றும், கல்லீரல் சேதத்தினால் சீரகார பாஸ்படேஸ் அளவு கூடுகிறதென்றும் அறியப்பட்டது.[285] இச்செடியின் இலைகளின் குடிநீரானது இயல்பு மற்றும் அல்லாக்சான் நீரிழிவு மற்றும் முயல்களில் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[276] ஊமத்தை இனத்தைச் சார்ந்த ஒரு செடி (Datura Quercifolia)யின் சாராயச் சாரம் எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரை அளவினைக் குறைத்தது.[27] காட்டத்தி மரம் (Diospyros preragrina), ருத்திராட்ச மரம் (Elaeocarpus ganitrus) இவற்றின் தண்டுகளின் பட்டையின் சாராயச் சாரமானது எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரை அளவினைக் குறைத்தது[27?] காட்டு வாழை (Ensete superbum) விதைகளிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட விஐடிஆர்-2 ஜிடி (VIDR-2GD) என்ற பகுதி 100 மி.கி./கிலோ எடை என்ற அளவில் இம்மருந்து வழங்கப்பட்ட 5 மணி நேரத்திற்குப் பிறகு 15% இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[286] கல்யாணமுருங்கை (Erylhrina suberosa) தண்டுப் பட்டையின் சாராயச் சாரமானது எலிகளில் இரத்தச் சர்க்கரையின் அளவைக் குறைத்தது.[271] புதிதாகப் பொடிசெய்யப்பட்ட நாவல் (Eugenia Jambolona) தூள், நீரிழிவு முயல்களின் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[287] நாவற்பழங்களும் இதன் விதைகளும் நம்பகமான இரத்தச் சர்க்கரை குறைப்பான்களாகும்[288], விதைகளின் குடிநீரானது (aqueous

extract), ஒருமுறை வழங்கியபோது. 4-5 மணி நேரத்தில் பட்டினி நிலையில் இரத்தச் சர்க்கரையினை 15-25% குறைத்தது. [289] அம்மான் பச்சரிசி(Euphorbiahirta)யின் மொத்தச் சாராயச் சாரம் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும் தன்மை பெற்றிருந்தது.[271]

ஆலமரப்பட்டை (Ficus bengalensis)யிலிருந்து பெறப்பட்ட கிளைகோசைட் (glycoside) இயல்பான முயல்களின் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைத்தது. நீரிழிவு முயல்களில் குறைக்கவில்லை.[290] ஆலமரப்பட்டை மற்றும் அத்திமரப்பட்டை (Ficus glomerata) ஆகியவற்றிலிருந்து பெறப்பட்ட நீர்ச்சாரத்தை இயல்பான மற்றும் அல்லாக்சான் நீரிழிவு முயல்களுக்குப் பட்டினி போட்டு வழங்கியபோது இருவகை முயல்களிலும் இரத்தச் சர்க்கரை அளவு குறைந்தது.[291] ஆலமரப்பட்டை நீர்ச்சாரமானது பட்டினியாக்கப்பட்ட இயல்பான முயல்களில் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைக்கவில்லை. ஆனால் பட்டினியாக்கப்பட்ட அல்லாக்சான் முயல்களில் சுமாராக இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[292,293] ஆலமரப்பட்டை குடிநீரை (10%) 100 மி.லி. அளவில் இயல்பான மனிதர்களுக்கும், நீரிழிவு மனிதர்களுக்கும் வழங்கி இரத்தச் சர்க்கரை அளவு, 2 மற்றும் 4 மணி நேரம் கழித்து அளவிடப்பட்டது. இக்குடிநீரானது இயல்பான மனிதர்களிடத்தில் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைக்கவில்லை. நீரிழிவு நோயாளிகளிடம் குறைந்த அளவில் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது.[294] ஆலமரப்பட்டை ஈதர் சாற்றிலிருந்து, மூன்று பிளேவநாய்டுகள் (ஏ.பி.சி) பிரித்தெடுக்கப்பட்டு, பட்டினி முயல்களுக்கு வழங்கி, சோதிக்கப்பட்டன. இம்மூன்று பிளேவநாய்டுகளும், இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாக இருந்தாலும், பிளேவநாய்டு பி. மிகச் சிறப்பாகச் செயல்பட்டது. குளுகோசு வழங்கி, பட்டினி முயல்களில் ஏற்படுத்தப்படும் உயர் சர்க்கரை அளவினையும் இந்த அங்கமம் குறைத்தது.[295] ஆலமரப்பால், எலிகளிடம், ஆரம்பத்தில் பட்டினி இரத்தச் சர்க்கரையினை குறைத்தது. இம்மருந்தினை 3 வாரங்கள் வழங்கிய பிறகு எலிகளில் சர்க்கரை ஏற்கும்தன்மை (glucose tolerance) அதிகரித்தது.[296]

பீட்டா-சைடடோஸ்டிரைல்-டி-குளுகோசைடு (B-sitosteryl-D glucoside) அரசமரப் (Ficus religiosa) பட்டையிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்டு அதன் சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் ஆராயப்பட்டது. இதன் செயல் திறன் டொல்புடமைடுடன் ஒப்பு நோக்கப்பட்டு ஒத்துள்ளதென்று தெரியப்பட்டது.[297]

குமிழ மரத்தின் (Gmelina arborea) பட்டை மற்றும் மரக் கட்டையின் சாராயச் சாரங்கள் எலிகளில் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாக அமைந்திருந்தன.[278] சிறு குறிஞ்சான் (Gymnema sylvestre) இலையின் சாராயச் சாரத்தை இயல்பான எலிகளுக்கு வழங்கியபோது இரத்தச் சர்க்கரையின் அளவினைக் குறைக்கவில்லை ஆன்டிரியர் டிபிட்யூட்டரியின் சாரம் வழங்கப்பட்டு நீரிழிவு உண்டுபண்ணிய எலிகளில் சிறுகுறிஞ்சான் இலைகளின் சாராயக் கரைசல் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைத்தது.[298] சாராயக் கரைசல் 100 மி.கி. / கிலோ எடை என்ற அளவில் வழங்கியபோது ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரை குறைப்புத்திறன் டொல்புடமைட் 50 மி.கி. / கிலோ எடை என்ற அளவில் வழங்கும்போது ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரை குறைப்புத் திறனுடன் நீரிழிவு நோயில் ஒத்தியிருந்தது.[298] நீரிழிவு நோயில் சீர்கெட்ட கார்போஹைட்ரேட் வளர்சிதை மாற்றத்தினைக் கார்போஹைட்ரேட் உற்பத்தியினைத் தடைசெய்து இம்மருந்தானது நிவர்த்தி செய்யலாம்.[298] இம்மருந்தானது ஆன்டிரியர் பிட்யூட்டரி சாற்றினால் நீரிழிவு உண்டுபண்ணப்பட்ட எலிகளில் குளுகோசு வழங்கியதால் ஏற்பட்ட இரத்தச் சர்க்கரை ஏற்றத்தினைத் தடை செய்தது. இது போன்ற செயல்திறனை இம்மருந்தானது சர்க்கரை ஏற்புத் திறனில் ஏற்படுத்தும் மாற்றத்தினால் உண்டாக்கலாம்.[299] ஆன்டிரியர் பிட்யூட்டரிச் சாறு வழங்கியதால் ஏற்பட்ட உடல் எடை இழப்பினை இம்மருந்து தடை செய்தது.[300] நீரிழிவினைத் தோற்றுவிக்கும் சுரப்புகளான சொமடோடொராபின், கார்ட்டிகோடொராபிக் போன்றவற்றைச் செலுத்துவதால் ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரையின் ஏற்றத்தை இம்மருந்து ஊசிமூலம் தசை வழியே செலுத்திய போது தடை செய்தது.[283]

சிறுகுறிஞ்சான் இலைகளின் குடிநீரை எலிகளுக்குத் தினமும் வழங்கி இவ்வெலிகளுக்கு குளுகோசு கொடுத்துச் சோதனை செய்யும்போது 2 மற்றும் 4 மணி நேரத்தில் ஏற்றமடையும் இரத்தச் சர்க்கரையின் அளவு இயல்பான எலிகளின் சர்க்கரை அளவைவிடக் குறைவாக இருந்தது. இம்மருந்தானது கணையப் பீட்டா செல்களைக் குளுகோசுத் தூண்டலினால் சுரக்கும் இன்சுலினை அதிக அளவு சுரக்கப் பதப்படுத்தலினால் இச் செயல் உண்டாகலாம்.[301]

எலிகளுக்குச் சிறுகுறிஞ்சான் வழங்கியபோது எலிகளின் எடை அதிகரித்தது. இவ்வெலிகள் உணவினைக் குறைவாக உட்கொண்டாலும், உடல் எடை அதிகரித்ததால் இம்மருந் தானது உணவினை நல்ல முறையில் பயன்படுத்திட உதவுகிற தென்பதை அறியலாம். மேலும் இம்மருந்து சிறுநீர் வெளி யேற்றத்தையும் இயல்பான எலிகளிடம் அதிகரித்தது.[302,306] கோட்டார்க்கோவை (Eascaria esculenta) ஒரு குத்துச்செடி யாகும். இதன் வேர்களை வெட்டும்போது வானவில் நிறங் களை வழங்குகிறது. இச்செடியினை மகாராட்ரத்திலும் தென் இந்தியாவிலும், இலங்கையிலும் பயன்படுத்துகிறார்கள். இது கல்லீரல் செயலாற்றுத் தன்மையினை ஊக்குவித்துச் சிறுநீர்ச் சர்க்கரையினைக் குறைக்கின்றது. இதனைப் பயன்படுத்திய சில மாதங்களில் இதன் செயல்திறன் மறைகிறது.[303] பாகற்காய்ச் (Momordica charantia) சாற்றினை 60 முதிர்ச்சி நீரிழிவு நபர் களுக்கு வழங்கியபோது நன்மை பெற்றனர்.[304,305] பாகற்சாறு, குடலினால் குளுகோசு உறிஞ்சப்படுவதைத் தடைசெய்கிற தென்றும் இச்சாறு வழங்கியபிறகு குளுகோசு உணவு உண்ணுவதால் 1-2 மணி நேரங்களில் இரத்தத்தில் சர்க்கரை அதிகரிப்பது குறைவாக இருந்தது என்றும் தெரிய வந்தன.[298] சர்மாவும் மற்றும் அவரது சக ஆய்வாளர்களுக்கும் பாகற்சாறு இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கும் தன்மையினை இயல்பு மற்றும் நீரிழிவு நோய்களில் உறுதி செய்தார்கள்.[306] கோவை (Coccinia Indica) செடியிலிருந்து பெறப்பட்ட குவார்டினரி ஆல்கலாய்டு, பகுதிப் பட்டினி முயல்களுக்கு வழங்கியபோது

2 மணி நேரத்தில் 33 விழுக்காடு இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது. இச்சத்து, முயல்களில் குளுகோசு வழங்குவதால் ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரிப்பைத் தடை செய்தது.[307,308] நீரிழிவை உண்டாக்கும் ஹார்மோனான பிரட்னிசொலான் (Predinisolone) பட்டினி முயல்களுக்குப் பெரிடோனியம் வழியாகச் செலுத்தியபோது ஏற்பட்ட இரத்தச் சர்க்கரையின் அதிகரிப்பைக் குறைத்தது. இதுபோன்று அட்ரினலின் சுரப்புச் செலுத்துவதால் ஏற்படும் இரத்தச் சர்க்கரை உயர்வை இச் சத்தானது கட்டுப்படுத்த முடியவில்லை. பிரட்னிசொலான் சுரப்புத் திசுக்களின் சர்க்கரைப் பயன்பாட்டினைத் தடை செய்து இரத்தச் சர்க்கரையை அதிகரிக்கிறது. இவ்வினையைக் குவார்டினரி ஆல்கலாய்டுகள் தடை செய்வதால், திசுக்கள் சர்க்கரை பயன்படுத்துவதை இந்த ஆல்கலாய்டுகள் ஊக்குவிக்கிறது என்பதை அறியலாம். அட்ரினலின் சுரப்பானது கல்லீரலில் உள்ள கிளைகோசனைச் சிதைவுறச் செய்து இரத்தச் சாக்கரையை அதிகரிக்கின்றது. உயிர்ச்சத்து இவ்வினையினைத் தடை செய்யாமையினால் கல்லீரல் கிளைகோசன் சிதைவினைத் தடுக்காதென்பதை அறியலாம்.[308]

மித்ரா மற்றும் சக்ரவர்த்தி[309] என்ற ஆய்வாளர்கள், சிறுகுறிஞ் சானுக்கும் (Gymnema Sylrestre) இரத்தச் சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் உள்ளதாக தெரிவித்துள்ளார்கள். இச்செடியிலிருந்து பிரித்தெடுக்கப்பட்ட ஜிம்னமிக் அமிலம் (Gymnemic acid) ஏ-டீ என்ற நான்கு ஒத்த தனிமங்களை உடைய சேர்மங்களாகப் (isomers) பெறப்படுகின்றது. இச்செடியின் அல்கஹால் சாரமானது (ஜிம்னமிக் அமிலம், ஏ-டீ) நச்சுத்தன்மையற்றதாக இருந்தது.[310] கணையத்தின் பீட்டா செல்கள் ஸ்ட்ரப்டோசொடாசின் (Streptozotocin) வேதிமத்தால் உண்டாகும் அழிவினைச் சிறுகுறிஞ்சான் தடுத்துப் பாதுகாத்தது.[309] சிறுகுறிஞ்சானின் உயிர்ச்சத்தினைக் கொண்ட சாற்றினை 160 மி. கி. என்ற அளவில் 17 நீரிழிவு நோயாளிகளுக்கு வழங்கப்பட்டது. பிறகு 100 கிராம் சர்க்கரை வழங்கி இரத்தத்தில் சர்க்கரை அளவு பட்டினி நிலையிலும், சர்க்கரை வழங்கிய பிறகும் நிர்ணயிக்கப்பட்டது. 13 நோயாளி களிடம் இரத்தச் சர்க்கரை அளவு குறைந்தது. மற்றும் 3

நோயாளிகளிடம் இரத்தச் சர்க்கரை அளவு குறையவில்லை. ஒரு நோயாளி இம்மருந்து வழங்கியபிறகு அதிக அளவு இரத்தச் சர்க்கரையினைக் கொண்டிருந்தார். சிறுகுறிஞ்சான் 3,4 வாரங்கள் வழங்கியபிறகு நீரிழிவு உடையோரிடம் அதிகமான இரத்தச் சர்க்கரையினைப் படிப்படியாகக் குறைத்தது. இம்மருந்தானது பைகுவனேட் (சர்க்கரைப் பயன்பாட்டினை உந்தச் செய்வது) மருந்தினை அதன் செய்வினையில் ஒத்திருந்தது. சிறுகுறிஞ்சான் வயது முதிர்ச்சியில் ஏற்படும் நீரிழிவினைக் கட்டுப்படுத்தியது. இளமையில் தோன்றும் நீரிழிவினைக்கட்டுப்படுத்தவில்லை.[309]

சிறுகுறிஞ்சான், சர்க்கரையின் இனிப்புச் சுவையினை இழக்கச் செய்கிறது. நாவல், கோவை, போர்த்துக்கல்லிலும், தென்கிழக்கு ஆசிய நாடுகளிலும் நீரிழிவினைக் கட்டுப்படுத்தப் பயன்படுகின்றன[311], அவரைகள்: கொத்தவரைச் சாறு (Cyamopsis tetragonaaloba) நீரிழிவு நோய்க்கு இந்தியாவிலும், இங்கிலாந்திலும் பயன்படுத்தப்படுகின்றது.[309] கொத்தவரை இந்தியாவில் ஒரு காய்கறியாகப் பல நூற்றாண்டுகளாகப் பயன்படுத்தப்பட்டு வருகின்றது. ஆனால் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை பழைய ஏடுகளில் சொல்லப்படவில்லை. கொத்தவரைச் சாறும், பெக்டின் என்ற மருந்தும் குடலிலிருந்து சர்க்கரை உறிஞ்சப்படுவதை தடைசெய்வனவாக இருந்தன.[313],[318] சீநிவாசன் அவர்கள் தளிர் அவரைக்காயைத் (Dolichos lab lab) தினமும் உணவுடன் சேர்த்து உண்பதால் இவர் பயன்படுத்தும் இன்சுலின் அளவு 20 யூனிட் குறைந்ததென்று கூறுகிறார்.[314]

தாய்லாந்து நாட்டில் 20 மூலிகைகளை நீரிழிவு நிவாரணியாகப் பயன்படுத்துகின்றனர். 12 மூலிகைப் பயன்கள், இயல்பான முயல்கள், எலிகள் மற்றும் சுண்டெலிகளுக்கு வழங்கிக் கண்டறியப்பட்டன.[315]

1. **Solanum Sanitwan Isei** இதற்குத் தமிழ்ப்பெயர் தெரியவில்லை. இது இரத்தச் சர்க்கரையை மிதமாகக் குறைத்தது.

2. நித்தியக் கல்யாணி: (Catharanthus rosea) இம்மருந்தானது ஆப்பிரிக்காவிலும், ஆஸ்திரேலியாவிலும் பிரசித்தி பெற்றது.[316] இதனை வழங்கும்போது இரத்தச் சர்க்கரை மிகக் கூடியது. முயல்களின் சிறுநீரகத்தை இம்மூலிகை பாதித்தது. சுண்டெலிகளில் இவ்வினை ஏற்படவில்லை இம்மூலிகை நீரிழிவு நோயில் பயனற்று இருப்பதாலும் நச்சுத் தன்மையுடையதாக இருப்பதாலும் இதனைப் பயன்படுத்தக்கூடாது.

3, நாவல் (Eugenia jambolona): இம்மூலிகை மிகக் குறைந்த அளவில் பட்டினி எலிகளில் சர்க்கரையினைக் குறைத்தது முயல்களில் தாக்கம் இல்லை. சர்க்கரை குறைக்கும் திறனைக் கண்டறியமுடியவில்லை.

4. தேக்கு: (Tectona grandis) இதன் உலர்ந்த இலைகளின் குடிநீர் நீரிழிவு நோய்க்கு வைத்தியர்களால் பயன்படுத்தப் படுகின்றது. ஆனால் இது பயனளிக்கவில்லை.

5 கோடாலி (Lagerstroemia speciosa): இது பிலிப்பைன்ஸ் நாட்டில் நீரிழிவு நிவாரணியாகப் பயன்படுத்தப்படுகிறது (317). இதனைப் பட்டினி முயல்களுக்கு வழங்கும் போது இரத்தச் சர்க்கரை ஏற்றத்தை உண்டுபண்ணியது. முயல்களும் இதன் நச்சுத் தன்மையால் இறந்துவிட்டன.

6 கோவை (Coccinia grandea): இந்தியாவிலும், பங்களாதேசிலும், நீரிழிவு நோயில் இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கிறதென்று செய்திகள் கிடைக்கின்றன. முல்லரும் அவர்தம் சக ஆய்வாளர்களும் [315] இது முயல்களில் இரத்தச் சர்க்கரையினை 18% அதிகமாக்குகிறதென்று கூறியுள்ளனர்.

இச்சோதனைகளிலிருந்து மூலிகை மருந்துகள் பின்விளைவுகளை ஏற்படுத்தாதென்று சொல்லுவதற்கில்லை. சில மூலிகைகள் நச்சு விளைவுகளை உண்டுபண்ணுகின்றன. சோதனைப் பிராணிகளில் இம்மருந்துகளின் விளைவுகள் மாறுபடுவது போல் மனிதர்களிலும் மாறலாம். இம்மருந்துகளுக்கு, நீரிழிவில் சர்க்கரை குறைக்கும் திறன் மிதமாக உள்ளது. சில மூலிகைகள்

வயது முதிர்ந்தவர்களிடம் தோன்றும் நீரிழிவில், இரத்தச் சர்க்கரையைக் குறைக்கின்றன இயல்பான மனிதர்களிடம் சர்க்கரையைக் குறைப்பதில்லை, என்று அஜ்கோங்கர்[311] தெரிவிக்கின்றார். இக்கருத்தினை முழுமையாக ஏற்றுக்கொள்வதற்கில்லை. தாய்லாந்தில் மூலிகைகளை இயல்பான பிராணிகளுக்கு வழங்கி நன்மைகள் ஆராயப்பட்டுள்ளன. நீரிழிவு உண்டு பண்ணப்பட்ட பிராணிகளில் வழங்கி இம்மூலிகைகளின் திறன் ஆராயப்பட்டுள்ளன. நீரிழிவு உண்டுபண்ணப்பட்ட பிராணிகளில் வழங்கி இம்மூலிகைகளின் திறன் கண்டறியப்பட்டிருந்தால் இம்முடிவுகளை ஏற்றுக்கொள்ளலாம். இதுபோன்ற சோதனைகள் நடத்தப்படவில்லை. மேலும் மூலிகை மருந்துகள் உலக அளவில் பரம்பரையாகப் பயன்படுத்தப்பட்டு வருகின்றன. ஆகவே எல்லா மூலிகைகளும் நச்சு விளைவிக்குமா என்பது கேள்விக்குரியது. இஃதன்றி வளர்ந்து வரும் நாடுகளின் மக்களின் 3/4 பகுதியினர் மூலிகை மருந்துகளைப் பயன்படுத்தி நன்மை அடைகின்றனர்.[318] ஆகவே அஜ்கோங்கர் கருத்து மறு பரிசீலனைக்குரியது.

வடமொழியில் ஏகநாயகம் என்று அழைக்கப்படும் மூலிகையின் (Salacia reticulata) சாராயச் சாரம் இலங்கையில் நீரிழிவு நோயாளிகளின் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாக இருந்தது.[319]

சிங்கப்பூரில் ஜாவாத் தேயிலையினைக் (Orthosiphon lamineus) குடிநீராக வழங்கியபோது முதுமையில் தோன்றும் நீரிழிவில் மிதமாகச் சர்க்கரையைக் குறைத்தது.[320]

இந்தியாவிற்கு அடுத்தபடியாக மூலிகை பற்றிய அறிவியல் ஆய்வு இஸ்ரேலில் நடந்து வருகிறது.[311] (Atriplex halinus–salt buts) என்ற மூலிகையின் சாறு இயல்பான நீரிழிவு உண்டு பண்ணப்பட்ட மணல் எலிகளிடம் இரத்தச் சர்க்கரையினைக் குறைப்பதாகயிருந்தது. அதில் கனிம அளவுகள் செறிவாக உள்ளன.[321] இம்மருந்து கனிமச் செறிவினால் இன்சுலின் செய்கையினை வீரியமாக்குகிறது.[322] வெந்தயம் (Trigonella foenum-graecum). மிதமாக சர்க்கரையைக் குறைக்கும் தன்மை

யுடையது. இத்தன்மை நிகோடினிக் அமிலத்தினால் உண்டா கலாம்.[323,324] இந்தியில் தூர்மாஸ் (Lupinus alba) என்றழைக்கப் படும் மூலிகையானது ஏமன் நாட்டு யூதர்களால் சிறுநீர்ப்பெருக் கியாகவும், நீரிழிவு நிவாரணியாக பயன்படுத்தப்பட்டு வரு கின்றது.[328] இம்மூலிகையில், மேங்கனீஸ் தனிமம் செறிந்துக் காணப்படுகிறது. இத்தனிமம், சர்க்கரைப் பயன்பாட்டினைத் தூண்டலாம். (Poterium spinasum) என்ற மூலிகையானது பவுதீன்களால் நீரிழிவுக்குப் பயன்படுத்தப்பட்டு வருகிறது. இம்மூலிகையின் சாறானது நீரிழிவு எலிகளில் இரத்தச் சர்க்க ரையினைக் குறைத்தது. இயல்பான எலிகளிடம் தாக்குதல் இல்லை. இச்செடிகளில் மே-ஆகஸ்டு மாதங்களில் உச்சத்திறன் சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மை உள்ளது. இச்செடியின் வேர்ப் பட்டையின் குடிநீரானது கசப்பாகவும் இருக்கிறது. இக்குடி நீரை 30 நிமிடம் கொதிக்க வைத்து 8 மணி நேரம் 30 சென்டி கிரேடு வெப்பநிலையில் வைத்திருக்கும் போது துவர்ப்பு மற்றும் கைப்புச் சுவைகள் நீக்கப்படுகின்றது. ஆனால் வீரியத்தை இழப்பதில்லை.[325] இதன் செயல்திறன் பைகுவனைடுகளை ஒத்ததாக உள்ளது.

ஆப்பிரிக்காவில் நீரிழிவு நோய்க்கு மூன்று மூலிகைகள் முக்கிய மாகப் பயன்பாட்டில் உள்ளன: அவைகளாவன:

1. Artemesia afra (worm wood)
2. Leonotis leonunis (minarat plant)
3. Elytropappus rhinocerokus (Rhenoster Bos)

இம்மூலிகைகளில் அறிவியல் ஆய்வு மேற்கொள்ளப்பட வில்லை.[311] போர்ச்சுக்கல்லில் இருபதுக்கும் மேற்பட்ட மூலிகை கள் நீரிழிவுக்குப் பயன்படுத்தப்படுகின்றன. இங்கும் நாவல், மஞ்சள் நிற லுபின், அவரை போன்றவற்றுள் பயன்படுத்தப் படுகின்றன. அறிவியல் ஆய்வுகள் மேற்கொள்ளப்படவில்லை.[311] கியூபாவில் துளசிவகையைச் சார்ந்த Ocimum micranthum என்ற மூலிகைக்குச், சர்க்கரை குறைக்கும் தன்மையிருப்பதாக 30 வருடங்களுக்கு முன் தெரிவிக்கப்பட்டது.

1. American's Spurge

2. இந்தியில் மோக்கா என்றழைக்கப்படும் Momordica balsaminai என்ற இவ்விரு மூலிகைகளும் நீரிழிவுக்குப் பயன் படுத்தப்பட்டு வருகின்றன. ஆய்வுகள் இல்லை.[311]

சாதிக் மற்றும் அவர் குழுவினரால் செய்யப்பட்ட ஆய்வுகள் மூலம், பட்டினி முயல்களுக்குக் கொதிக்கவைத்து குளிரவிடப் பட்ட பருத்திவிதைப்பால் 1கிராம்/கிலோ எடை என்ற அளவில் வழங்கியபோது 3 மணி நேரத்தில் இரத்தச் சர்க்கரை யினைத் தோராயமாக 50% குறைத்தது என்று தெரியவந்தது. இம்முயல்களுக்குக் குளுகோசு வழங்கிச் சோதனை செய்யும் போது இரத்தச் சர்க்கரையினை வெகுவாகக் குறைத்தது.[326] மேலும் மனித நீரிழிவு நோயில், இளமை நீரிழிவில் 100 விழுக் காடும், முதிர்ச்சி நீரிழிவில் 70 விழுக்காடும் பயனுள்ளதாக அமைந்திருந்தது. இம்மருந்தின், இரத்தத்தில் பொட்டாசியம், பாஸ்பரஸ், கால்சியம் குறைக்கும் திறன், இரத்த ஆல்புமின் புரதம் அதிகரிக்கும் திறன், இன்சுலின் செய்கையினை ஒத்த தாக அமைந்திருந்தது.[327] இச்செயல்திறன் மற்ற மூலிகை யினின்றும் வேறுபட்டதாகும். அஜ்கோங்கர் [311], நீரிழிவு நிவா ரண மூலிகைகளின் செயல்திறனையும் பயன்களையும் கீழ்க் கண்டவாறு விளக்குகிறார். இன்சுலின் போன்ற நீரிழிவு நிவாரண மூலிகைகளை, முதுமையில் உண்டாகும் கீடோன் பொருட்கள் உண்டாகாத நீரிழிவு நோயில், இணைமருந்தாகப் பயன்படுத் தலாம்.

**பொதுக்குணங்கள்:**

அ) நீரிழிவு நிவாரண மூலிகைகள் கைப்பு, துவர்ப்பு சுவை யுடையதாகவும், உள் அழலாற்றியாகவும் அமைந்துள்ளன.

ஆ) அண்மையில் ஏற்பட்ட முதுமை நீரிழிவில் கல்லீரலின் செய்கைகளை ஊக்குவிக்கின்றன.

**செயலாற்றும் முறைகள்:**

அ) குடலினின்றும் குளுகோசு உறிஞ்சப்படுவதைத் தடை செய்வதன்மூலம் இரத்தச் சர்க்கரை அதிகரிப்பைக் குறைக்கலாம்.

ஆ) குடலின் குளுக்ககான் உற்பத்தியைக் கட்டுப்படுத்தி இரத்தத்தில் காணப்படும் இன்சுலின் செயலினை மேலும் பயனுள்ளதாக்கலாம்.

இ) மூலிகைகளில் காணப்படும் நுண் தனிமங்கள் உயிர் நொதிகளைத் தூண்டி குளுகோசு பயன்பாட்டினை அதிகப் படுத்தலாம்.

ஈ) மூலிகைகள் கல்லீரலின் வினைகளைத் தூண்டுவதோடு செல்கள் குளுகோசினைப் பயன்படுத்திட உதவலாம்.

உ) மூலிகைகளிலுள்ள செல்லுலோஸ் அல்லது நார் போன்ற வைகள் குளுகோசு உறிஞ்சப்படுவதை மறைமுகமாகத் தடை செய்யலாம்.

ஊ) சில மூலிகைகளின் செயல்முறை நவீன மருந்தான பைகுவனைடு சேர்மங்களை ஒத்திருக்கலாம். செயல்திறன் பைகுவமைடைவிடக் குறைவாகயிருக்கலாம்.

இக்கருத்துக்கள் தற்போது நடந்துள்ள ஆய்வு முடிவு களிலிருந்து திரட்டப்பட்டவை. இதுவரை மிகக் குறைவான மூலிகைகளே அறிவியல் ஆய்வுக்கு உட்படுத்தப்பட்டுள்ளன. சித்த, ஆயுர்வேத மற்றும் யுனானி மருத்துவ முறைகளில் ஆயிரக்கணக்கான மருந்துகள் நீரிழிவுக்குக் கூறப்பட்டுள்ளன. இவைகள் அத்தனையும் சோதிக்கப்படவில்லை. ஆகவே மூலிகைத் தனி மருந்துகள், மூலிகைக் கூட்டு மருந்துகள், செந்தூரங்கள், பற்பங்கள் முதுமை நீரிழிவில் இரத்தச் சர்க் கரையை மிதமாக குறைக்கக் கூடியன என்ற முடிவு இறுதி முடிவாக இருக்க முடியாது. மேலும் பருத்தி விதைப்பால் இளமை நீரிழிவில் பயனுள்ளதாக அமைந்து இன்சுலின் போன்று செயலாற்றுகிறதென்பதை நாம் கருத்தில் கொண்டால் அஜ்கோங்கரின் முடிவு வலுவற்றதென்பதனைத் தெரிந்து கொள்ளலாம். ஆகவே இந்திய முறை மருத்துவ நீரிழிவு மருந்து களில் மேலும் பல ஆய்வுகள் தேவை. இவ்வாய்வுகளினால் புதிய நீரிழிவு நிவாரணிகளைக் கண்டுபிடிக்க வாய்ப்புள்ளது.

# REFERENCES


1. D. N. Leff, Medical World News, (October 29, 1975) 50.
2. Unpublished data, 1977 Health Interviews Survey National Center for Health Statistics.
3. Dvornik, D., Arn. Rep. Med. Chem., *13*, 159 (1978).
4. Marble, A., Diabetes, *16*, 825 (1967).
5. Cahill, G. F., Etzwiler, D. D., Freinkel, N.; N. Engl. J. Med., *294*, 1004 (1976).
6. Willms, B.; Munch. Med. Wschr., *119*, 482 (1977).
7. Raskin, P.; Metabolism, *27*, 235 (1978).
8. Melnick, D. E.; Postgrad. Med., *66*, 101 (1979).
9. Brownlee, M., Cahill, G. F; Atherosclen. Rev., *4*, 29 (1979).
10. Goldner, M.G., Knatterud, G. L., Proul, T. E.; J. Am. Med. Assoc., *218*, 1400 (1971).
11. Molnar, G. D., Taylor, W. F., Lanyworthy, A.L., Mayo Clin. Proc., *47*, 709 (1972).
12. Kopt, A., Tchobroutsky, G., Eschweye, E.; Diabetes, *22*, 834 (1973).

13. Knatterud, G. L., Klint, C. R., Asborne, R. K.; Meinert, C. L., Martin, D. B., Hawkins, B.S., Diabetes, *24*, Suppl. 1, 65 (1975).

14. Slater, J. D. H.; Prog. Med. Chem., *1*, 187 (1961).

15. Aumuller, W., Bander, A., Heerdt, R., Muth, K. Pfaff, W., Schmidt, F. H., Weber. H., Weyer, R.; Arzneim - Forsch., *16*, 1640 (1966).

16. Loubatieres, A., Mariani, M.M., Ribes, G. De Malbosc, H., Alric, R., Chapal, J., Horm, Metab, Res., Suppl. Ad *1*, 18 (1969).

17. Muller, R; Bauer, G., Schroder, R., Saito, S.; Horm, Metab. Res., Suppl. ad *1*, 88 (1969).

18. Weber, H., Aumuller, W., Muth, K., Weyer R., Heerdt. R., Fauland, E., Bander, A. Pfaff, W., Schmidt. F, H. stork. H., Arzneim - Forsch., *19*, 1326 (1969).

19. Heerdt, R., Hubner, M., Fauland, E., Gagedorn, A; Weber, H., Aumuller, W., Muth, K., Weyer R; Schmidt, F. H., Stork, H.; Arzneim - Forsch, *19*, 1346 (1969).

20. Aumuller, W., Fauland, E., Hagedorn, A., Heerdt, R; Hubner, M., Muth, K,, Weber, H., Weyer, R; Bander, A., Pfaff, W., Schmidt, F. H., Stork. H; Arzneim - Forsch., *19*, 1350 (1969).

21. Raptis, S., Rau, R. M., Schroder, K. E., Faulhaber. J. D., Pfeiffer, E. F.; Horm, Metab. Res., Suppl. ad *1*, 65 (1969).

22. Haupt, E., Koberich, W.; Beyer, J., Schoffling, K.; Diabetologia, *7*, 449 (1941).

23. Haupt, E., Koberich, W., Corder V., Beyer, J., Schoffling, K.; Arzneim - Forsch., *22*, 2203 (1972).

24. Schoffling, K., Haupt, E., Koberich, W., Beyer, J.; Klin, Wochneschr., *51*, 68 (1973).

25. Happ, J., Beyer, J., Nest, E., Frohlich, A., Althoff, P.H., Schoffling, K.; Arzneim. Frosch., *24*, 1228 (1974).

26. Clarke, B.F., Campkell, I.W., Lancet, *i*, 246 (1975).

27. Perkins, J.R., Judd, S L., Lowy, C., Quine, K.H., West T.E.T.; Diabetologia. *12*, 414 (1976).

28. Retiene, K., Petyoldt, R., Althoff-Zucker. G., Beyer, J., Schoffling, K.; Horm, Metab. Res., Suppl. ad *1*, 55 (1969).

29. Steingass, G.; Therapiewoche, *22*, 35 (1972).

30. Podgainy, H., Bressler, R.; Diabetes, *17* 679 (1968).

31. Mehnert, H., Dietze, G., Haslbeck, M.; Munch. Med. Wochenschs. *117*, 1221 (1975).

32. Christ, O.E., Heptner W., Rupp, W.; Horm. Metab. Res., Suppl. ad *1*, 51 (1969).

33. Balant, L., Fabre, J., Zahnd. G.R.; Eur. J. Clin-Pharmacol., *8*, 63 (1975).

34. Mc Lamore, W.M., Fanelli, G.M., Plan, S.Y., Lautach, G.D.; Ann. N.Y. Acad. Sci., *74*, 443 (1959).

35. Taylor, J.A.; Clin, Pharmacol. Ther., *13*, 710 (1972).

36. Johnson, P.C., Hennes, A.R., Driscall, T., West, K.M.; Ann. N.Y. Acad. Sci., 74, 459 (1959).

37. Thomos, R.G., Judy, R.W.; J. Med. Chem., *15*, 964 (1972).

38. Moses, A.M., Numann, P., Miller, M.; Metabolism, *22*, 59 (1973).

39. Rado, J.P., Szende, L., Marosi, J.; Metabolism, *23*, 1057 (1974).

40. Rusching, H., Korger, G., Aumuller, W., Wagner, H., Weyer R., Bander, R., Schody, J.; Arzneimm-Forsch., *8*, 448 (1958).

41. Ferguson, B.D.; Med. Clin. N. Am., *49*, 929 (1965).

42. Stowers, J.M., Mahler, R.F., Hunter, R.B.; Lancet, *1*, 278 (1958).

43. Ducan, L.J.P., Baird, J.D.; Pharmacal. Rev., *12*, 91 (1960).

44. UGDP, Diabetes, *19*, suppl. 2, 747, 789 (1970).

45. Prout, T.E., Knatterud, C.L., Meinert, C.L., Klimt, C.R.; Diabetes, *21*, 1035 (1972).

46. Gilbert, J.P., Saracci, R., Meier, P., Zelen, M., Rumke, C.L., White, C., Armitage, P., Schneider, B., Holford, T., Rickets, H.T., J.Am. Med. Arsoc., *231*, 583 (1975).

47. Chalmers, T.C.; J.Am., Bed. Arsoc., *231*, 624 (1975).

48. Miller, M., Knatterud. G.L., Hawkins B.S., Newberry, W.B.; Diabetes, *25* (1129) 1976.

49. Shon, S.W., Bressler, R.; N. Engl. J. Med., *296*, 493 (1977).

50. Leibel, B.; Can. Med., Assoc. J., *105*, 292 (1971).

51. Feinstein, A.R., Clin. Pharmacol. Ther., *12*, 167 (1971).

52 Constamm, G.R.; Diabetologia, *7*, 237 (1971).

53. Seltzer, H.S.; Diabetes, *21*, 976 (1972).

54. Moss, J.M.; J. Am. Med. Arsoc., *232*, 806 (1975).

55. Keen, H., Jarrett, R.J., Fuller, J.H.; Lancet, *2*, 865 (1975).

56. O' Sullivan, J.B., D' Agostino, R.B.; J. Am. Med. Arsoc., *232*, 825 (1975).

57. Kilo, C., Miller, J.P., Williamson, S.R.; J. Am. Med. Arsoc., *243*, 450 (1980).

58. Kilo, C., Miller, J.P., Williamson, J.R.; Diabetologia, *18*, 179 (1980).

59. Sackler, A.M.; J. Am. Med. Arsoc., *243*, 1436 (1980).

60. Breidahl, A.D., Ennis, G.C. Martin, F.I.R., Stawell, J.R., Jaft, P.; Drugs, *3*, 79 (1972).

61. Smith, D.L., Vecchio, T.J., Forist, A.A.; Metabolism, *14*, 229 (1965).

62. Thomas, R.C., Duchamp, D.J., Judy, R.W., Ikeda, G.I.; J. Med. Chem., *12*, 725 (1978).

63. Balodimos, M.C., Marble, A.; Caur, Ther, Res., *13*, 6 (1971).

64. Duhault, J., Boulanger, M., Tirserand, F., Beregi, L.; Arzneim - Forsch., *22*, 1682 (1972).

65. Stowers, J.M., Borthwick, L.J.; Drugs, *14*, 41 (1977).

66. Desnoyers, P., Labaume, J., Anstett, M., Herrera, M.; Pesquett, J., Sebastein, J., Arzneim - Forsch, *22*, 1691 (1972).

67. Duhault, J., Lebon, F.; Arzneim - Forsch., *22*, 1686 (1972).

68. Losert, W., Hoder, A., Scholz, C.; Arzneim - Forsch., *25*, 170 (1975).

69. Losert, W., Scholz, C., Hoder, A.; Arzenim - Forsch., *25*, 647 (1975).

70. Klaff, L.J., Vinik, A.I., Jackson, W.P.V., Malan, E., Kesnoff, L., Jacobs, P.; S. Afr. Med. J., *56*, 247 (1979).

71. Galloway, J.A., McMahon, R.E., Culp, H.W., Marshall, F.J., Young E.C.; Diabetes, *16*, 118 (1967).

72. Berchtold, P., Biorntorp, T., Gustafson, A., Jonsson, A., Fagerberg, S.E.; Diabetes, *20*, Suppl. 1, 348 (1971).

73. Lorch, E., Gey, K.F., Sommer, P.; Arzneim - Forsch., *22*, 2154 (1972).

74. Zollner, N., Dorfler, H., Walfram, G.; Dtsch. Med., Wochenschr., *97*, 1083 (1972).

75. Ewald, W., Hartmann, H.M., Haupt, E., Kunkel, W., Neubeuer, M., Bartelt, K.M. Beyer, J., Cordes, V., Schulz. P., Schoffling K.; Med., Klin., *68*, 376 (1973).

76. Schoffling, K., Mehnert, H., Ewald, W., Haupt, E., Wicklmayer, W., Beyer, J., Neme th, N.; Dtsch. Med. Wochensche., *98*, 915 (1973).

77. Korn, A., Waldhaeusl, W., Bonelli, J., Magometschnigg, D., Hitzenberger, G.; Diabetologia, *10*, 374 (1974).

78. Rentrch, G., Schmidt, H.A.E., Ruder, J.; Arzneim - Forsch., *22*, 2209 (1972).

79. Bigler, F., Quitt, P., Vecchi, M., Vetter, W.; Arzneim - Forsch., *22*, 2191 (1972).

80. Franke, H., Fuchs, J.; Dtsch. Med. Wochenschr., *80*, 1449 (1955).

81. Mahler, R.F.; Brut. Med. Bull., *16*, 250 (1960).

82. Achelis, J.D., Hardekeck, K.; Dtsch, Med. Wochenschr., *80*, 1450 (1955).

83. Kleiner, I.S.; Clin, Chem., *5*, 79 (1959).

84. Haack, B.; Arzneim - Forsch, *8*, 444 (1958).

85. Ambrogi, V., Bloch, K., Datini, S., Griggi, P., Logemann, W., Parenti, M.A., Rabini, T., Tormmasini, R.; Arzneim - Forsch., *21*, 200 (1971).

86. Ambrogi, V. Bloch, K., Daturi, S., Griggi, P., Logemann, W., Madelli, V., Parenti, M.A., Rabini, T., Usardi, M.M., Tommasini, R.; Arzneim - Forsch., *21*, 208 (1971).

87. Fuccella, D.M., Tamarsia, G., Valzelli, G.; J. Clin, Pharmacal, *13*, 68 (1973).

88. Ceretti, A.P., Losi, S., Orsini, G., Emanuelte A.; Arzneim - Forsch., *25*, 675 (1975).

89. Vailati, G., Caputo, G., Mandelli, V., Pagani G., Montini, M., Sachetti, G.; J. Clin. Pharmacol., *15*, 60 (1975).

90. Brogden, R.N., Heel, R.C; Pakes, G.E., Speight, T.M., Avery, G.S.; Drugs, *18*, 329 (1979).

91. Plumpe, H., Horstmann, H., Puls, W.; Arzneim - Forsch., *24*, 363 (1974).

92. Speck, U., Mutzel, W., Kalb, K.H., Acksteiner, B., Schulze, P.E.; Arzneim - Forsch., *24*, 404 (1984).

93. Gutsche, K., Harwart, A., Horstmann, H., Priewe, H., Raspe, G., Schraufstatter, E., Wirtz, S., Worffel, U.; Arzneim - Forsch., *14*, 373 (1964).

94. Borthwick, L.J., Stowers, J.M., Practitioner, *222*, 358 (1979).

95. Malaisse, W., Malaissee - Lagal, F.; Eur.J. Pharmacal., *9*, 93 (1970).

96. Gerhards, G., Nieuweboer, B., Butsche, H.; Arzneim-Forsch., *18*, 570 (1968).

97. Gerhards, E., Gibian, H., Kolb, K.H.; Arzneim - Forsch., *14*, 394 (1964).

98. Gerhards, G., Kolb, K.H.; Arzneim - Forsch., *15*, 1375 (1965).

99. Kopitar, Z.; Arzneim - Forsch., *25*, 1455 (1975).

100. Kopitar, Z., Kors, F.W., Kompa, H.E., Schmaus, H., Willim, K.D.; Arzneim - Forsch., *25*, 193 3 (1975).

101. Zilker, T., Waldthaler, A., Ermler R., Botter Mann, P.; Munch-Med. Wochenschs., *117*, 1423 (1975).

102. Buchele, W., Kuhlmann, H.; Med. Welt., *29*, 897 (1978).

103. Irikura, T., Tamama T.; J. Pharm. Soc. Jap., *85*, 104 (1965).

104. Yamagata, S.; Goto, Y., Ohneda, A.; Kikuchi, J., Toyota, T., Fukuhara, N., Sato, S., Sakai, H.; Tohoku J. Exp. Med., *98*, 155 (1969).

105. Janben, M., Chaptal, J., Vedal, A., Schaop, J.; Montpellier Med., *21*, 441 (1942).

106. Loubatieres, A., C.R. Soc. Bld., Paris *138*, 830 (1944).

107. Bargeton, D, Roquet, J., Rouques, A., Charsain, A., Bieder, A.; Arch. Int. Pharmacodyn., *153*, 379 (1965).

108. Debry, G., Cherries, P., Guit, G.; Le Diabete, *14*, 89, (1966).

109. Vignalou, J., Beck., H.; Presse Med., *76*, 1827 (1968).

110. Guirgis, F.K., Ghanem, M.H., Abdel-Hay, M.M.; Arzneim-Forsch., *26*, 435 (1976).

111. Moreil, J.; Biochem. Pharmacal., *23*, 2922 (1974),

112. Francia, Eir, Marin, A., Verdelo, F., Sanchez., M.S., Morell, J.; Ball Chin-Farm., *114*, 379 (1975).

113. Lorenzo, E.M., Garcia, R.V.G. Layna J.J.B., Ciscard, J.A.M., Canelar, A.C., Cure ther. Res., *21*, 50 (1977).

114. Marigo, S., Del Nevo, G., Bini, P.P., Sachetti, G.; Arzneim-Forsch., *21*, 2i5 (1971).

115. Bander, A.; Acta Diaket, Lat., *6*, Suppl. 1, 429 (1969).

116. Blank, B.; Burgers Medicinal Chemistry Ed. M.E. Walff. 4th Edition, Part II, Page 1045 (1979).

117. McManus, J.M., McFarland, J.W., Gerber, C.F., Mchamore, W.M., Laubach, G.D.; J.Med. Chem., *8*, 766 (1965).

118. Sarges, R., Kuhla, D.E., Wiedermann, H.G., Mayhew, D.A.; J.Med. Chem., *19*, 695 (1976).

119. Ryan, J.R., Me Mahon, F.G., Jain, A.K.; Clin, Pharmacal, Ther, *17*, 243 (1975).

120. Hohn, H., Polacek, I., Schulze G., J. Med. Chem., *16*, 1340 (1973).

121. Polacek, I., Schulze, E., Burg, H., ouart, J.; Arzneim - Forsch., *24*, 1242 (1974).

122. Gutsche, K., Schroder, E., Rufer, C., Loge, O., Arzneim-Forsch., *24*, 1028 (1974).

123. Gerhards, E., Berger, D., Peters, S., Arzneim - Forsch., *26*, 278 (1976).

124. Rufer, C., Biere, H., Ahrens, H., Loge, O., Schroder, E., J.Med. Chem., *17*, 708 (1974).

125. Blumon bach, L., Gerhards, E., Gutsche, H., Klein, W., Woge, O., Wosert, W., Schillingers, E., Speck. U., Vetter, H., Wendt., H.; Int. J. Clin. Pharmacal., Biopharm., *12*, 141 (1975).

126. Haupt, E, Kullner, K.A, Schoffling, K.; Klin, Wochenschs., *55*, 695 (1977).

127. Grinnell, E.H., Skillman, T.G., Brocks, A.M., Am. J., Med., Sci., *253*, 312 (1967).

128. Gerzon, K., Krumkolns, E.V., Brindle, R.D., Marshall, F.T., Root, M.A., J. Med. Chem., *6*, 760 (1963).

129. Feldman, J.M., Lebovitz, H.G.; Diabetes, *20*, 745 (1971).

130. Dukwath, W.C., Solomon. S.S., Kitabchi, A., J. Clin, Endoginol. Metab., *35*, 585 (1972).

131. Kolkjaer, O.; Acta Endoginol., *85*, Suppl., 209, 37 (1977).

132. Reaven, G., Dray, J.; Diabetes, *16*, 487 (1967).

133. Chu, P.C., Conway, M.J., Krouse, H.A., Goodner, C.J.; Ann. Int. Med., *68*, 757 (1968).

134. Barnes, A.J., Garbien, K.J.T., Crowley, M.F., Bloom, A., Lancet, *2*, 69 (1974).

135. Turtle, J.R.; Br. Med. J., *3*, 606 (1970).

136. Loreti, L., Sugase, T., Foa, P.P.; Hormone Res., *5*, 278 (1974).

137. Soling. H.D., Acta Diabet. Lat., *6*, Suppl. 1, 396 (1969).

138. Feldman, J.M., Lebovitz, H.E.; Arch. Intern. Med., 123, 314 (1969).

139. Jackson. W.P.U., Van Mieghem, W., Keller, Metabolism, *22*, 1155 (1973).

140. Paisey, R., Elketes, R.S., Hambley, J., Magile P., Diabetologia, *15*, 81 (1978).

141. Fienberg, S.E., Schneider, S.H.; Diabetologia, *18*, 49 (1980).

142. Feinglas, M.n., Lebovitz, H.E.; Metabolism, 28, 488 (1980).

143. Wajchenberg, B.L., Nery, M., Leme, C.E., Silveira, A.A., Fiorattl, P., Germel, O.A.; Chin. Pharmacol. Iher., *27*, 375 (1980).

144. Duncan, L.J..P., Clarke, B.F.; Ann. Rev. Pharmacal., *5*, 151 (1965).

145. Creutzaeldt, W.; Acta Diabet., Lat. *6*, Suppl. 201 (1969).

146. Martin, F.I.R.; Austr. New Zealand J.Med. *1*, Suppl. 2, 31 (1971).

147. Karam, J.H., Martin, S.B., Forsham, P.H.; Am. Rev. Pharmacal., *15*, 351 (1975).

148. Olefsky J.M., Reaven, G.M.; Am. J.Med., *60*, 89 (1976).

149. Beck - Nielsen, H., Pedersen, O., Lindskov, H.O.; Acta Endocinol., 90, 451 (1979).

150. Knatternd, G.L., Meinert, C.L., Klint, C.R., Osborne, R.K., Martin, D.B.; J.Am. Med. Arsoc., *217*, 777 (1971).

151. Biron, P.; Can. Med., Arsoc. J., *113*, 175 (1975).

152. Tzagournes, M., Reynertson, R.; clin Res., *20*, 560 (1972).

153. Arsan, R., Heuclin, L., Girard, J.R., Le maire, F., Attali, J.R.; Diabetes, *24*, 791 (1975).

154. Gong, W.C., Kato, D.B.; Drug Intell, Cin, Pharm. *9*, 236 (1975).

155. Nise, P.H., Chapman, M., Ihomas, D.W., Clarkson, A.R., Harding, P.E., Edwards, J.B., Br.Med. J., *1*, 70 (1976).

156. Wittmann, P., Huslbeck. M., Bachmann, W., Mehnert, H.; Dtsch. Med. Wochenschr. *102*, 5 (1977).

157. Fulop, M., Hoberman, H.D.; Diabetes, *25*, 292 (1976).

158. Gale, E.A.M., Tattersall, R.B.; Br. Med. J., *2*, 972 (1976).

159. Philips, P.J., Ihomas, D.W., Hardiny, P.E.; Br. Med. J., *1*, 234 (1977).

160. Nattrass, M., Alberti, K.G.M.M.; Diabetologia, *14*, 71 (1978).

161. Biron P., Can. Med. Arsoc., J., *123*, 11 (1980).

162. Alexander W.D., Marples J., Lancet, *1*, 191 (1977).

163. Biron, P.; Can. Med. Arsoc. J., *118*, 15, 18 (1978).

164. Mehnert, H.; Acta Diabet. Lat., *6*, Suppl. 1, 137 (1969).

165. Beckmann, R.; Diabetologia, *5*, 318 (1969).

166. Pentikainen, P.J., Neuvonen, P.J., Penltila, A.; Eur. J. Clin, Pharmacal., *16*, 195 (1979).

167. Ungar, G., Freedman, L., Shapiro, S.L., Proc.Soc. Exp. Bid, Med., *95*, 190 (1957).

168. Pomeranze, J., Fugly, H., Muratoff, G.T., Proc. Soc., Exp. Bid., Med., *95*, 193 (1957).

169. Shapiro, S.L., Parrino, V.A., Freedom, L.; J.Am. Chem. Soc., *81*, 2220 (1959).

170. Shapiro, S.L., Prriso, U.A., Rogow, E., Freedman, L.; J.Am. Chem. Soc., *81*, 3725 (1959).

171. Shapiro, S.L., Prrino, V.A., Freedman, L.; J.Am. Chem. Soc., *81*, 3728, 4635 (1959).

172. Beckmann, R.; Diabetologia, *3*, 368 (1967).

173. Alkalay, D., Khemani, L., Wagner, W.E., Jr. Bartlett., M.P.; J. Clin, Pharmacol., *15*, 446 (1975).

174. Backmann, R.; Ann. N.Y. Acad. Sci., *148*, 820, (1968).

175. Clavadetscher, P., Bischof, P., Wegmann, T. Dtsch., Med. Wochenschr, *101*, 238 (1976).

176. Berger, W., Mehnert-Anner. S., Mully, K., Heierli, Ch., Ritz, R.; Schweiz, Med. Wochenschs., *106*, 1830 (1976).

177. Beckmann, R., Aryneim-Forsch., *15*, 761 (1965).

178. Beckmann, R., Hubner, G.; Arzneim - Forsch, *15*, 765 (1965).

179. Segre, G.; Acta Diab. Lat., *6*, Suppl. 1, 627 (1969).

180. Fajans, S. S., Moorehouse, J. A., Doozenbos, H., Louis, L. H., Cann, J. W.; Diabetes, *9*, 194 (1960),

181. Lyngsoe, J., Trap - Jensen, J.; Br. Med. J., *2*, 224. (1969).

182. Jangaard, N. O., Pereira, J. N., Pinson, R.; Diabetes, *17*, 96 (1968).

183. Soling, H. D., Acta Diab. Lat., *6*, suppl. 1, 656 (1969).

184. Nattrass, M., Todd, P. G., Hinks, L., Lloyd, B., Alberti, K. G. M. M.; Diabetologia, *13*, 145 (1977),

185. Bohannan, N. V., Karam, J. H., Lorenzi, M., Gerich J. E., Matin, S, B., Forsham, Ph.; Diabetologia, *13*, 503 (1977).

186 Czyzyk, A.; Acta Diabet, Lat. *6*, Suppl. 1, 636 (1969).

187. Czyzyk, A., Tawecki, J., Sadowski, J., Ponikowska, I., Szczepanck, z.; Diabetes, *17*, 492 (1968)

188. Hollobaugh, S. L., Rao, M. B., Kruger, F. A. Diabetes, *11*, 281 (1962).

189. Butterfield, W. J. H., Wichelow, M. J.; Diabetes, *11*, 281 (1962).

190. Beckmann, R., Germ, Med. Mth., *11*, 107 (1966).

191. Butterfield, W. J. H.; Acta Diab. Lat., *6*, Suppl, 1., 644 (1969).

192. Losert, W., Schillinger, E., Kraaz, W., Loge, O., Jahn, P.; Arzneim - Forsch, *22*, 1157, 1413, 1540, 1752 (1972).

193. Searle, G. L., Grulli, R., Cavalieri, R.R., Metabolism, *18*, 148 (1969).

194. Searle, G. L , Cavalieri, R. R ; Ann, N. Y. Acad Sci., *148*, 734 (1968).

195. Kreisberg, R. A.; Diabetes, *17*, 481 (1968).

196. Kreisberg, R. A., Pennington, L. F., Boshell, B.R., Diabetes, *19*, 64 (1970).

197. Searle, G. L., Gulli, R.; Metabolism, *29*, 630 (1980).

198. Heptner, W., Neubauer, H. B.; Diabetologia, *9*. 71 (1973).

199. Patel, D. P., Stowers, J. M.; Lancet, *2*, 282 (1964).

200. Danowski, T. S., Metabolism, *16*, 865 (19o7).

201. Clarke, B. F., Duncan, L. J. P.; Lancet, *1*, 123 (1968).

202. Wajchenberg, B. L., Halpen, A., Shnaider, Tt Acta Diabet. Lat., 9, 237 (1972).

203. Geisen, K., Hubner, M., H. tzel, V; Hratka, V.E., Pfaff, W., Bosies, E., Regitz, G., Kuhnle, H.F., Schmidt, F.H., Weyer, R.; Arzneim - Forsch., *28*, 1081 (1978).

204. Bickel, M., Gelsen, K., Schleyerbach, R.; Arch. Int., Pharmacodyn., 234, 118 (1978).

205. Rufer, C., Losert, W.; J.Med. Chem., *22*, 750 (1979).

206. Reid, J., MacDougall, A.I., Andrews, M.M. Br. Med. J., *2*, 1071 (1957).

207. Fang, V., Foye, W.O., Robinson S.M., Jenkin H.J.; J. Pharm. Sci., *57*, 2111 (1968).

208. Fang, V.S.; Arch. Int. Pharmacodyn., 176, 193 (1968).

209. Asakawa, H., Imamiya, E., Hamuso, Y.; Chem. Pharm. Bull., Tokyo., *27*, 1468 (1979).

210. Hamuso, Y., Nishikawa, N., Watari, N., Suzuoki. Z.; Biochem. Pharmacol., *23*, 3218 (1974).

211. Sugihara, H., Matsumoto, N., Hamuso, Y., Kawamatsu, Y.; Arzneim-Forsch., *24*, 1560 (1974).

212. Blank, B., Ditullio, N.W., Miao, C.K., Owings, P.F., Gleason, J.G., Rors, S.T., Benkcff, C.E., Saunders H.L., Delarge, J., Lapiere, C.L.; J. Med., Chem. *17*, 1065 (1974).

213. Mishinsky, J., Joseph, B., Subman, F.G., Goldschmield, A.; Lancet *2*, 1311 (1967).

214. Smith, D.L., Forist, A.A., Dulin, W.E.; J. Med. Chem., *8*, 350 (1965).

215. Periera, J.N., Holland, G.F.; J. Pharm. Exp. Ther *157*, 381 (1967).

216. Gerritsen, G. C., Dulin, W. E.; Proc. Soc., Exp. Biol., Med., *126*, 524 (1967).

217. Pereisa, J. N., Holland, G. F.; Experientia, *23*, 905 (1967).

218. Geyer, Gr., Sokopp. B.; Acta Endoginal., *72*, Suppl. 173, 127 (1973).

219. Stacpode, P. W., Moore, O. W., Kornhouses, D.M.; N. Engl. J, Med., *298*, 526 (1978).

220. Holloway, P. A. H., Alberti, K. G. M. M.; Diabetologia, *13*, 402 (1977).

221. Standl. E. Y. Janaka, H. V., Standl, A., Mehnert, H.; Klin. Wochenschs., *55*, 969 (1977).

222. Herbert, V., Gardner, A.s Colman, N.; Clin Res., *27*, 551A (1979).

223. Yoshikawa, K.; Tohoku J. Exp. Med., 96, 127. (1968).

224. Tutwiler, G. F., Mohrbacher, R., Ho, W.; Diabetes, 27, Suppl. 2, 438 (1978).

225. Tutwiler, G. F., Delevigne, P.; J. Biol. Chem., *254* 2935 (1979).

226. Sherratl, A. S. A.; Br. Med. Bull, *25*, 250 (1960).

227. Tutwiler, G. F, Kirsch T., Bridi, G.; Diabetes, *27*, 856 (1978).

228. Tutwiler, G., Bridi, G.; Diabetes, *27*, 868 (1978).

229. Johnson, D.G., Dickerson, J., Rutala, P., Brersler, R.; Clin, Res,, *28*, 81A (1980).

230. Korasayma, A., Ishikawa, F.; Chem., Pharm. Bull, Takyo, *27*, 1596 (1979).

231. Ryan, J.R., Gomer-Perez, F., Jain, A., Maha, G., McMahon, F.G.; Clin Pharmacal. Ther., *13*, 151 (1972).

232. Ryan, J.R., Maha, G.E., McMahon, F.G.; kyriakopoulous, A.; Diabetes, *20*, 734 (1971).

233. Mukherjee, S.S., Muthi. P.S.R., Mukherjee, S.K.; Acta Diabet. Lat., *13*, *8* (1976).

234. Mukherjee, S.K.; Bio Chem. Pharmacol *2l2*, 1529 (1973).

235. Arya. V.P.; Drugs Futine, *4*, 557 (1979).

236. Grisar, J.M., Claxton, G.P. Carr, A.A., Wiech N.L.; J.Med. Chem., 16, 679 (1973).

237. Grisar, J.M., Wiech, M.L., Woodward. J.K.; Abstract, MEDI 13, 174th ACS National Meeting, Chicago, (1977).

238. Grisar, J.M., Claxton, G.P. Wiech, N.L., Lucas, R.W., Mackenzie, R.D., Goldstein S.; J. Med. Chem., 16, 885 (1973).

239. Pinder, R.M., Brogden, R.N., Sawyer, P.R., Speight, T.M., Avery, G.S.; Drugs, *10*, 241 (1975).

240. Asmal, A.C., Leary, W.P.; Postgrad. Med. J., *51*, Suppl. 1, 144 (1975).

241. Jain, A.K., Ryan, J.R., McMahon, F.G.; New Engl. J. Med., *293*, 1283 (1975).

242. Kudzma, D.J., Fruedberg, S.J., Diabetes, *26*, 291 (1977).

243. Krut, L.H., Seftel, H.c., Jaffe, B.I., S.Aft. Med. J., *51*, 348 (1977).

244. Ferrari, C., Frezzati, S., Romursi, M., Bertazzoni, A., Testori, G.P. Antonini, S., Paracchi, A., Metabolism, *26*, 129 (1977).

245. Schmidt, D.D., Frommer, W., Jungl, B., Muller, L., Wingender, W., Jruscheit, E., Schafer, D., Naturwinssensch after, *64*, 535 (1977).

246. Puls, W., Keup, U., Krause, H.P., Thomas, G., Half meister, F.; Naturwissenschafte, *64*, 536 (1977).

247. Sachse, G., Willms, B.; Diabetologia, *17*, 287 (1979).

248. Lauke, H., Foudlaftar, M., Aukell, R., Schmitz, H.; Arzneim-Forsch., *30*, 1154 (1980).

249. Brazeau, P., Vale, W., Burgus, K., Ling N., Butcher, M., Rivier, J., Guillmin, R.; Science, *179*, 77 (1973).

250. Unger, R.H., Orci, L.; Diabetes, *26*, 241 (1977).

251. Iamborlane, W.V., Sherwin, R.S., Hendler, R.; Felig, P.; N. Engl., Med., *297*, 181 (1977).

252. Christeren, S.E.; Hansen, A.P., Weeke, J., Lundback, Diabetes, *27*, 300 (1978).

253. Gordin, A., Meyers, C., Arimura, A., Coy D., Schally, A.V.; Acta Endoginal., *86*, 833 (1977).

254. Meyers, C., Arimura, A., Gordin, A., Fernandez - Durango R.P. Coy, D.H., Schally, A.V., Drouin, J., Ferland, L., Beaulieu, M., Lakrie, F.; Biochim Biophys. Rc. Common., *74*, 630 (1977).

255. Jenkins, D.J,A., Leeds, A.R., Alberti K.G.M.M. Wolever, T.M.S., Golf, D.V. Garsull, M.A.; Hockaday, T.D.R.; Lancet, *2*, 172, (1976).

256. Jenkins, D.J.A., Hockaday, T.D.R., Howarth R.; Apling, E.C., Wdever, T.M.S.; Leeds, A.R., Bacon, S., Dilawari J.,; amcet. *2* 779 (1977).

257. Cohen, M., Leong, V. W., Salmon E., Martin, F.I.R., Med. J. Aust., *1*, 59 (1980),

258. Tuman, R.W., Bilbo, J.T., Doisy, R.J.; Diabetes, *27*, 49 (1978).

259. Koenig, R.J., Peterson, C.M., Jones, R.L., Seudek, C., Lehsman, M., Cerami, A.; N. Engl. J. Med., *295*, 417 (1976).

260. Bunn, H.F., Gabbay, K.H., Gallop, P.M., Science, *200*, 21 (1978).

261. Willms, B.; Munch Med. Wschr., *119*, 513, (1977).

262. Lacy, P.E., Davie, J.M., Finke, E.H.; Science, *209*, 283 (1980).

263. Ceram, V.J., Stevens, Monnier, V.M.; Metabolism, *28*, Suppl. 1. 431 (1979).

264. Bloodworth, J.M.B., Wilten, D.R., Andarson, P.J.; Diabetes, *26*, Suppl 1, 361 (1977).

265. Williamson, J.R., Kilo, C.; Diabetes, *26*, 65 (1977).

266. P.O.C. Soc. Bio. Paris. 810, (1942).

267. Chem. Abstr. 560, (1942).

268. Acta. Med. Philipp; 99, (1941).

269. Chem. Abstr. 560, (1942).

270. Bull, Ien, Ther, Paris, *171*, 429, (1920).

271. Sepla, G.C. and Bose, S.N.J. Indian Med. Assoc; *27*, 388, (1956).

272. Dhac, M.C., Dharr M.M. Dhawan,-B.N. and Ray, C. Indian J. Exp. Biol. *6*, 232 (1973).

273. Augusti, K.T. Indian J. Med. Red. *61*, 1066, (1973).

274. Jain, R.C. Vyas C.R.; and Mahatara, O.P. Lancet *ii*, 1491, (1973).

275. Dopat, S.K. Ausari K.U. and Chandra V; Indian J. Physiol Pharmacal *13*, 89, (1969).

276. Dapat, S.K. Ansari, K.U., Jauhari, A. and Chandra, V., Indian J. Physiol. Pharmacol *14*, 59, (1970).

277. Sharotri, D.S., Kelakar, D.S.; Desmukh V.K. and Ainaa, R. Indian J. Med. Res. *51*, 464 (1963).

278. Trivedi, C.P. 1950 cited in chaudway, R.R. and Vohara, S.B. Advances in Research in Indian Medicine B.H.U. Varanasi P. 57 (1970).

279. Brahmachari, H.D. and Augusti, K.T. 1962. cited in chaudury and Vohara, (1970).

280. Mukherjee, S.K; De, U.N. and Mukkherjee, B., 1963 cited in chaudwry and vohora (1970).

281. De. U.N. and Mukurji, B; Indian J. Med. Sci. *7*, 665, (1953).

282. Gupta, S.S. Indian J. Med. Sci. *51*, 716 (1953).

283. Gupta, S.S; Indian J. Med. Sci; *51*, 200. (1964).

284. Mukerjee, K; Patra, B; Sikdar, S and Dasagupta, S.R., Indian J. Pharmal. *4*, 14, (1972).

285. Sharma. A.L., Sapru, H.N. and Choudhury; Indian J. Med. Res. *55*, 1277, (1967).

286. Rey, R.N; Bhoywager, S. and Dutta N.K; Indian J. Pharm, *20*, 285, (1968).

287. Vaish, S.K· Indian Sci, Cong. Assoc. P. 230, (1961).

288. Aiman. R. Lyn, Ind. Drugs, Bombay P. 3, (1954).

289. Shrotri D.S; Kelkar, M; Desmukh, V.K. and Aiman, R; Indian J. Med, Res. *51*, 464, (1963).

290. Deshmukh. V.K; Shortri, D. S. and Aiman, R; Indian J. Physical Pharmacol. *4*, 182, (1960).

291. Shrotri, D.S. and Aiman, Ranita Indian J.Med. Res. *48*, 162, (1960).

292. Vohera, S.B. and parasar, G.C. Indian J. Pharm *32*, 68, (1970).

293. Vohera, S.B. and parasar, G.C. Indian J. Physiol Pharmacol. *14*, 62, (1970).

294. Joglekar, G.V. Shorti, D.S. Aiman, R; and Balwani, J.H; J. Indian Med. Addol. *40*, 11, (1963).

295. Brahmachari, H.D. and Augusti. K.T. Indian J. Physicol. Pharmacol. *8*, 60, (1964).

296. Gupta, S.S. Indian J.Med. Res. 54, 354, (1966).

297. Ambike, S.H. and Rao, M.R.R. Indian J. Pharma. *29* 91, (1967).

298. Gupta S S. and Leth, C.B. Indian J.Med. *50*, 708, (1962).

299. Gupta, S.S. Indian J.Med. Res. *51*, 716, (1963).

300. Gupta, S.S. J. Indian Med. Assocn. *39*, 10, (1962).

301. Gupta, S.S. Indian J. Med. Lic. *17*, 501 (1963).

302. Gupta, S.S. Seth, C.B. and Matheer, C.B. Indian T. Physiol. Pharmacol. *9*, 87, (1965).

303. Kashyip, Sok-and Ahuja, M.M.S; Res. Ind. Med. (1968).

304. Vad. B.G. Maharastra Med. J. V.P. 569-591, (1980).

305. Vad. B.G; ibid, VI, P. 733-745 (1980).

306. Sharma, V.N. Exal; Indian J. Med Res. *48*, 471, (1960).

307. Mukherjee, S.K. Gosh, N.G. and Datta T.C; Indian J.Biol. *10*. (5), 347, (1972).

308. Sikadar, S; Patra, B.B. Etal 1; J.Diab-Ass. Ind XXI, 143, (1976).

309. Mitra, P.P and Chakravarty, T. 1978 (Unpublished) cited in ref. 57.

310. Stocklin, W. Weissie, and Reichastein K. Halv, Chem. Acta *50*, 474, (1967).

311. Ajonkan, S.S; IAF Bulletin, Oct. (1979).

312. Brijkishare, Hazana E *x* a *l* (1979). (unpublished), cited in Ref. 57.

313. Krishna Ram Singh, V and Gupta, M.L; J. Assu. Phys. Ind. 27 (3) 205, (1979).

314. Srinivasan, W. Lancet, Aug. *17* P.317, (1957).

315. Muller oedenghaussen, B. *et al* J. Med. Asso. Thailand, *54*, 2.p. 105-111, (1971).

316. Epsteinnd: South African Medica Records 24, 35 (1926).

317. Gracia, F; J. Phillip, Med. Assa. 31, 216, (1955).

318. Latiff, A; Ismail G; Omar, M; Laid, I.M and Kadri, A: in Proc. Medicinal Plants Eynposium, National University Singapore (1980).

319. Fernando, P.B. *Et al* J. Ceylon Branch BMA 39, 186, (1942).

320. Cheach, J.S. and Tan, B.Y; Fm Eastern Medical Town. *6*, 353, (1970).

321. Aharordon, Z; e*x* a*l* Siabetologia, *5*, 379, (1969).

322. Mertzow. Shani, J. e*x* a*l* Arch. Int. Pharmal Ther. *106*, 121, (1973).

323. Shani, J. ex a*l*; Arch. Int. Pharmal. Ther. *185*, 2, (1970).

324. Shaai, J. *Ex al* I bid *110*, 27, (1974).

325. Shaai, J: Joseph. B; Gold Sehmid A and Bulanaa, F.G , Isrel Pharm J. *10*, 86, (1973).

326. Lodique, J; Proc. National Ayurvedic Drugs Res. Conference, Jam nagar, (1978).

325. Lomalundaram, S, Ladique, J and Kannan K. Studies on Lypoglyumic activity of aqueous extract of collon lead in diabetes mellitus a Monograph hari on Ashram Award, (1979).